ZUR ASYMMETRISCHEN SYNTHESE VON AMINOKETONEN UND AMINOALKOHOLEN VIA MANNICH-REAKTION

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem. -Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

HANS-PETER KNAUER
aus
LÜDENSCHEID

BONN 1980

ZUR ASYMMETRISCHEN SYNTHESE VON AMINOKETONEN UND AMINOALKOHOLEN VIA MANNICH-REAKTION

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem. -Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

HANS-PETER KNAUER
aus
LÜDENSCHEID

BONN 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Bonn

1. Referent: Prof. Dr. H. J. Roth
2. Referent: Prof. Dr. F. Zymalkowski

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 1980

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Problemstellung	7
2.	Allgemeiner Teil	10
2.1.	Asymmetrische Synthese	10
2.1.1.	Diastereoselektive Synthese	14
2.1.2.	Enantioselektive Synthese	17
2.2.	Definitionen	18
3.	Diastereoselektive Synthese	20
3.1.	Die Mannich-Reaktion	20
3.2.	Diastereoselektive Synthese am Beispiel der Mannich-Reaktion mit (-)-Menthon und (-)-Carvon	23
3.2.1.	(-)-Menthon-Mannichbasen	28
3.2.1.1.	Synthese nach Mannich	31
3.2.1.2.	Synthese mit Immoniumverbindungen	34
3.2.1.3.	Versuche zur Darstellung eines (-)-Menthon-Enamins	37
3.2.1.4.	Strukturbeweis durch Umsetzung von (-)-Menthon-Mannichbasen mit Enamino-Carbonylverbindungen	41
3.2.1.5.	^{13}C-NMR-Spektrum der (-)-Menthon-Mannichbase 4	47
3.2.1.6.	Versuche zur Trennung der Diastereomeren	50
3.2.1.7.	Bestimmung der Diastereomerenreinheit mit Hilfe chiraler Lanthaniden-Verschiebungsreagenzien	51
3.2.2.	(-)-Carvon-Mannichbasen	57
3.2.2.1.	Synthese nach Mannich	60
3.2.2.2.	Synthese mit Immoniumverbindungen	62
3.2.2.3.	Versuche zur Darstellung eines (-)-Carvon-Enamins	63
3.2.2.4.	Strukturbeweis durch Umsetzung von (-)-Carvon-Mannichbasen mit Enamino-Carbonylverbindungen	64
3.2.2.5.	^{13}C-NMR-Spektrum der (-)-Carvon-Mannichbase 19	66
3.2.2.6.	Versuche zur Trennung der Diastereomeren	69
3.2.2.7.	Bestimmung der Diastereomerenreinheit mit Hilfe chiraler Lanthaniden-Verschiebungsreagenzien	69

		Seite
4.	Enantioselektive Synthese	71
4.1.	Asymmetrische Reduktion von Mannichbasen mit $NaBH_4$ unter Zusatz optisch aktiver Hilfsstoffe	71
4.1.1.	Abhängigkeit der asymmetrischen Synthese von den molaren Verhältnissen der Reaktionspartner	81
4.1.2.	Abhängigkeit vom Lösungsmittel	82
4.1.3.	Abhängigkeit von der Temperatur	84
4.1.4.	Abhängigkeit vom chiralen Hilfsstoff	87
4.2.	Versuch der asymmetrischen Reduktion mit Dimethylaminboran und Chinin	89
4.3.	Versuch der asymmetrischen Reduktion mit $NaBH_3CN$ und (-)-Ephedrin	90
4.4.	Versuch der asymmetrischen Reduktion mit Boranmethylsulfid und (-)-Ephedrin	92
4.5.	Asymmetrische Reduktion mit $NaBH_4$ und (-)-Ephedrin unter Zusatz eines Kronenethers	93
5.	Zusammenfassung	96
6.	Beschreibung der Versuche	97
7.	Literaturverzeichnis	123

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546507_0038

1. Einleitung und Problemstellung

Bei der Synthese neuer Pharmaka ist es heute noch vielfach üblich, Racemate herzustellen und sie in dieser Form in der Therapie einzusetzen. Dabei ist es schon einige Zeit bekannt, daß in den meisten Fällen bei Arzneimitteln mit einem oder mehreren Asymmetriezentren ein Enantiomer für die Wirksamkeit verantwortlich ist. Teilweise zeigen die Enantiomere sogar gegensätzliche Wirkungen. Während das Schilddrüsenhormon L-Thyroxin die hepatische Cholesterinsynthese erhöht, aber auch dessen Katabolismus und intestinale Ausscheidung forciert, ist es im D-Thyroxin gelungen, die lipidsenkende Wirkung von der kalorigenen und cardiotropen Wirkung weitgehend abzukoppeln [1]. Knabe konnte zeigen, daß beim N-Propyl- und N-Butyl-nor-hexobarbital nur jeweils das (+)-Enantiomer hypnotisch wirkt; die (-)-Enantiomere lösen Krämpfe aus [2]. Beim stark wirksamen Analgetikum Methadon wirkt die R-konfigurierte Form etwa 30mal stärker analgetisch als die S-konfigurierte [3]. Blaschke bedauert, daß die in den letzten Jahren entwickelten ß-Blocker nur als Racemate in den Handel gekommen sind, obwohl von den Enantiomeren jeweils die D-Formen sehr viel stärker wirksam sind [4].

Da man aus Gründen der Arzneimittelsicherheit den Patienten nur mit den wirksamen Bestandteilen von Medikamenten behandeln und ihn

---

1) H. Oelschläger, 4. Travemünder Fortbildungskongreß 1978; ref.: Pharm. Ztg. 123, 1691 (1978)
2) J. Knabe, W. Rummel, H. P. Büch u. N. Franz, Arzneim.-Forsch. 28, 1048 (1978)
3) A. H. Beckett u. A. F. Casy, J. Pharm. Pharmacol. 6, 986 (1954)
4) G. Blaschke, 16. Meraner Fortbildungskurs 1978; ref.: Pharm. Ztg. 123, 1019 (1978)

nicht durch unwirksame Anteile belasten will, ist es auf der einen Seite wenig sinnvoll, nur Racemate als Pharmaka einzusetzen. Auf der anderen Seite ist es wenig ökonomisch, erst Racemate darzustellen und diese anschließend mit Hilfe der klassischen Trennungsmethoden in die wirksamen Enantiomere aufzuspalten. Dieses Verfahren ist besonders dann unwirtschaftlich, wenn nur der Einsatz eines Enantiomeren geplant ist. Es bedeutet in der Praxis, daß 50 % der ursprünglich dargestellten Substanz vernichtet werden muß. Es ist deshalb richtig, die Synthese von vornherein so zu gestalten, daß ein Enantiomer oder Diastereomer entsteht oder wenigstens angereichert im Überschuß vorliegt.

Da die Anwendung der Mannich-Reaktion bereits zu pharmazeutisch interessanten Verbindungen (z.B. Falicain® und Reverin®) geführt hat und in unserer Arbeitsgruppe bereits zahlreiche Mannich-basen [5-14] nach verschiedenen Verfahren dargestellt wurden,

---

5) H. J. Roth u. G. Langer, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 301, 695
6) H. J. Roth u. F. Assadi, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 303, 29 (1970)
7) H. J. Roth u. F. Assadi, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 303, 149 (1970)
8) H. J. Roth u. B. Mühlenbruch, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 303, 156 (1970)
9) H. J. Roth u. E. Schumann, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 303, 268 (1970)
10) H. J. Roth u. H.-E. Hagen, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 304, 331 (1971)
11) H. J. Roth u. W. Kühn, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 304, 413 (1971)
12) H. J. Roth u. K. Thaßler, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 304, 900 (1971)
13) H. J. Roth u. H. H. Lausen, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 306, 767 (1973)
14) H. J. Roth u. D. Schwarz, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 306, 821 (1973)

bisher jedoch stereochemische Untersuchungen nicht vorgenommen worden sind, erscheint es sinnvoll, stereoselektive Synthesen am Beispiel von Mannichbasen durchzuführen.

Zu diesem Zweck sollen Ketone als CH-acide Komponenten der Mannich-Reaktion mit Formaldehyd als Carbonylverbindung und Aminen zu Keton-Mannichbasen kondensiert werden, wobei die CH-acide Komponente bereits optisch aktiv ist. Die darzustellenden diastereomeren Mannichbasen sind auf ihre Stereochemie zu untersuchen.

Weiterhin sollen Keton-Mannichbasen mit Hydridreagenzien, die eine optisch aktive Komponente enthalten, reduziert und die zu erhaltenden Aminoalkohole hinsichtlich des Enantiomerengemisches untersucht werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Asymmetrische Synthese

Nach Velluz, Valls und Mathieu [15] ist die Synthese eines optisch aktiven Isomeren einer Substanz mit asymmetrischen Zentrum auf drei Wegen möglich:

a) Aufbau des gewünschten Produkts ohne Beachtung der Stereoselektivität und Durchführung der Racematspaltung erst am Ende der Synthese.
b) um die weitere Reaktion nicht mit wertlosen Produkten zu belasten, wird - im Gegensatz zu a) - das unerwünschte optische Isomere so früh wie möglich ausgeschaltet, und die weiteren Reaktionen werden nur mit dem "richtigen" Isomer durchgeführt.
c) Durchführung einer reinen asymmetrischen Synthese.

Als einer der ersten hat E. Fischer [16] den Begriff der "Asymmetrischen Synthese" geprägt. Nach seinen Vorstellungen hätte "das eine aktive Molekül ein zweites geboren".

Marckwald führte 1904 die erste asymmetrische Synthese unter in-vitro-Bedingungen durch, indem er bei der thermischen Decarboxylierung des Brucinsalzes der Methylethylmalonsäure 2-Methylbuttersäure isolierte, die eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D = -1{,}7^\circ$ aufwies [17]. Er definierte asymmetrische Synthesen

---

15) L. Velluz, J. Valls u. J. Mathieu, Angew. Chem. 79, 774 (1967)
16) E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 3189 (1894)
17) W. Marckwald, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 349 (1904)

als "Prozesse, welche aus symmetrisch aufgebauten Verbindungen, unter intermediärer Benutzung optisch aktiver Substanzen, ... optisch aktive Stoffe erzeugen" [18].

Klabunowski [19] unterteilt in totale und partielle asymmetrische Synthese. Bei der totalen asymmetrischen Synthese erfolgt die asymmetrische Einwirkung auf die Moleküle der reagierenden Ausgangsstoffe unter dem Einfluß dissymmetrischer Faktoren: durch Absorption zirkular polarisierten Lichts oder Adsorption optisch aktiver kristalliner Stoffe an der Oberfläche unter Bedingungen, die die Anwesenheit von mit der Lebenstätigkeit der Organismen in Zusammenhang stehenden Stoffen ausschließen. Bei der partiellen asymmetrischen Synthese wird die optisch aktive Verbindung in reiner Form mit Hilfe einer anderen organischen Verbindung mit bekannter oder unbekannter Struktur (Fermente) dargestellt, die als optisch aktive Form vorliegt und ein Produkt der Lebenstätigkeit der Organismen verkörpert beziehungsweise mit der belebten Welt genetisch verknüpft ist.

Eliel [20] spricht von einer asymmetrischen Synthese dann, wenn "durch die Synthese ein neues asymmetrisches Atom geschaffen wird".

In Ergänzung zu Marckwald definieren Morrison und Mosher [21]: "Eine asymmetrische Synthese ist eine Reaktion, bei der eine

---

18) W. Marckwald, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1368 (1904)
19) J. I. Klabunowski, Asymmetrische Synthese, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1963
20) E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966
21) J. D. Morrison u. H. S. Mosher, Asymmetric Organic Reactions, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1971

achirale Einheit eines Substrats mit Hilfe eines Reaktionspartners in eine chirale Einheit in der Weise überführt wird, daß die stereoisomeren Produkte in ungleichen Mengen gebildet werden. Anders ausgedrückt, eine asymmetrische Synthese ist ein Vorgang, bei dem eine prochirale Einheit in eine chirale so überführt wird, daß ungleiche Ausbeuten der stereoisomeren Produkte resultieren. Die Vorstellung dieser Definition schließt als Reaktionspartner nicht nur gewöhnliche chemische Reagenzien, sondern auch Lösungsmittel, Katalysatoren und physikalische Kräfte - z. B. circular polarisiertes Licht - ein."

Der Begriff der "Chiralität" wurde von Lord Kelvin [22] geprägt. Ein Objekt heißt chiral, wenn es sich von seinem Spiegelbild unterscheidet, andernfalls achiral [23]. Anders ausgedrückt: es heißt achiral, wenn Spiegelungen oder Drehspiegelungen nur die Lage des Objekts verändern, und es heißt chiral, falls dabei ein anderes Objekt entsteht. Für achirale Objekte gibt es also Symmetrieoperationen, die mit einer Spiegelung verbunden sind. Daher weist Chiralität auf das Fehlen gewisser Symmetrieelemente hin: sie sagt nämlich aus, daß die Symmetrie eines Objekts weder Spiegelebenen, noch Drehspiegelachsen, noch ein Symmetriezentrum - d. h. keine Symmetrieelemente 2. Art nach Schönflies [24] - enthält [25].

---

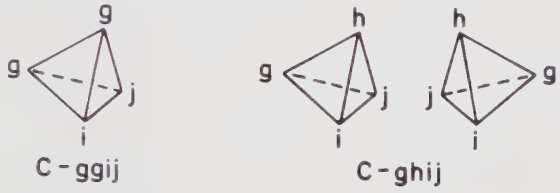
22) Lord Kelvin in "Baltimore Lectures", C. J. Clay and Sons, London 1904, S. 436 und 619

23) E. Ruch, Angew. Chem. 89, 67 (1977)

24) A. Schönflies, Die Symmetriegesetze und die 32 Symmetriegruppen, in: Encyclopädie der mathematischen Wissenschaften, Bd. V, 1. B. G. Teubner, Leipzig und Berlin 1905, S. 442

25) R. S. Cahn, C. K. Ingold u. V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966)

Nach Einführung des R,S-Systems in die Nomenklatur durch Cahn, Ingold und Prelog [25] definierten Hanson [26] und Prelog [27] eine Anordnung C-ggij mit zwei gleichen (g,g) und zwei verschiedenen achiralen Liganden (i,j) als "prochiral". Wird ein Ligand g durch einen neuen Liganden h ersetzt, entsteht ein Chiralitätszentrum. Ein solches Molekül kann mit seinem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden.



prochiral chiral

Zeitweilig fand bei der Behandlung der asymmetrischen Synthese der von Erlenmeyer [28] eingeführte Begriff der "induzierenden asymmetrischen Synthese" oder der "asymmetrischen Induktion" Verwendung. Nach Klabunowski [19] wurde darunter die Einwirkung verstanden, die die asymmetrischen Moleküle auf die Konfiguration der zu verändernden Moleküle mit symmetrischer Struktur ausüben, wobei die letzteren in den asymmetrischen Zustand übergehen. Morrison und Mosher [21] sind der Auffassung, daß der Begriff der

---

26) K. R. Hanson, J. Am. Chem. Soc. 88, 2731 (1966)
27) V. Prelog u. G. Helmchen, Helv. chim. Acta 55, 2581 (1972)
28) H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 13, 731 (1930)

"asymmetrischen Induktion" nie von einem gewissen mysteriösen Element befreit worden ist und es deshalb auch keine Notwendigkeit gäbe, ihn weiter zu verwenden.

Bereits Klabunowski [19] unterscheidet zwischen einer "innermolekularen" und einer "zwischenmolekularen asymmetrischen Synthese". Nakazaki [29] und Izumi [30] schlagen vor, bei der asymmetrischen Synthese zwischen "diastereoselektiver Synthese" und "enantioselektiver Synthese" zu unterscheiden. Gemäß dieser Einteilung gehören die innermolekularen asymmetrischen Synthesen zu den diastereoselektiven Synthesen, während die zwischenmolekularen asymmetrischen Synthesen - asymmetrische katalytische Synthesen, absolute asymmetrische Synthesen und die meisten der enzymatischen Synthesen - zu den enantioselektiven Synthesen gezählt werden.

2.1.1. Diastereoselektive Synthese

Enthält ein Molekül ein chirales und ein prochirales Zentrum, so kann man durch das Molekül eine Ebene legen, deren Vorder- und Rückseite im diastereotopen Verhältnis zueinander stehen. Bei einer Reaktion, die das Prochiralitätszentrum in ein neues Chiralitätszentrum umwandelt, kann das Reagenz an der Vorder- oder der Rückseite dieser Ebene angreifen. Die daraus resultierenden Diastereomeren können im Verlauf der Reaktion deshalb in ungleichen Anteilen entstehen, weil ein angreifendes achirales Reagenz zwischen den diastereotopen Seiten unterscheiden kann. Ein Angriff

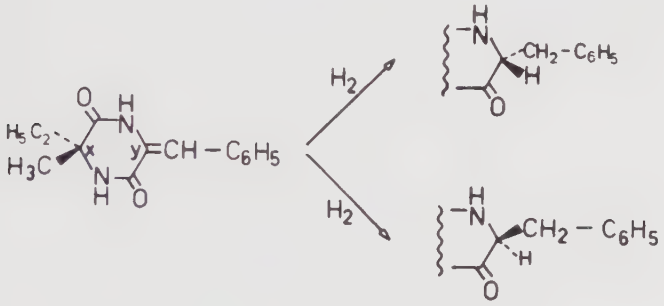
---

29) M. Nakazaki, Gestalt und Symmetrie organischer Moleküle (Bunshi no Katachi to Taisho), Nankodo, Tokyo 1965

30) Y. Izumi, Angew. Chem. 83, 956 (1971)

wird dann eventuell bevorzugt von einer Seite her erfolgen, und die entstehenden Diastereomere werden in ungleichem Mengenverhältnis gebildet.

Bei der nachstehenden Hydrierung [31] wird das angreifende Agens zwischen Vorder- und Rückseite des Substrates unterscheiden können, die Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden konkurrierenden Reaktionen können unterschiedlich groß sein.



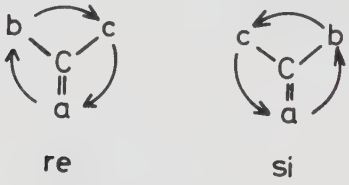
C_x = Chiralitätszentrum
C_y = Prochiralitätszentrum

Durch die von Hanson [26] eingeführte "re/si"-Nomenklatur kann eine klare Aussage über die Seiten eines Prochiralitätszentrums gemacht werden. Unter der Voraussetzung, daß eine C=O-Doppelbindung wie eine Einfachbindung behandelt wird, wird die Cahn-Ingold-Prelog-Sequenzregel [25] angewandt. Sind die Liganden einer Anordnung a=Cbc für den Betrachter nach ihrer Sequenz a>b>c>d

---

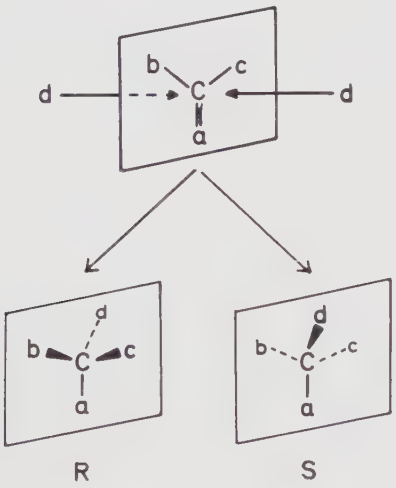
31) T. Ikenaka u. K. Matsumoto, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sec. (Nippon Kagaku Zasshi) 73, 112 (1952)

im Uhrzeigersinn angeordnet, so wird die Seite re-Seite genannt. Eine Anordnung entgegen dem Uhrzeigersinn entspricht einer si-Seite.



2.1.2. Enantioselektive Synthese [20]

Achirale Moleküle mit einem Prochiralitätszentrum lassen sich durch eine Ebene teilen, deren Vorder- und Rückseite im enantiotopen Verhältnis zueinander stehen. Ein achirales Reagenz oder ein achiraler Katalysator nähern sich beiden Seiten der Ebene mit gleicher Geschwindigkeit und erzeugen folglich ein Racemat. Ein chirales Reagenz oder ein chiraler Katalysator jedoch können Vorder- und Rückseite der Ebene unterscheiden. Ein Angriff kann somit bevorzugt von einer Seite erfolgen, so daß die Enantiomeren im ungleichen Verhältnis gebildet werden und entweder das R- oder das S-Enantiomer überwiegt.



2.2. Definitionen

Optische Reinheit [32]

Die optische Reinheit p eines teilweise racemisierten Enantiomerengemisches ist definiert als ihr gemessener spezifischer Drehwert $[\alpha]$ dividiert durch den spezifischen Drehwert des reinen Enantiomeren [A] :

$$p = \frac{[\alpha]}{[A]}$$

Enantiomerenreinheit / Enantiomerenüberschuß [32,21]

Der Wert der optischen Reinheit p entspricht dem Wert der Enantiomerenreinheit e, die, in Prozent ausgedrückt, als ein Maß für den Überschuß des einen Enantiomeren gegenüber dem anderen definiert ist:

$$e = \frac{(F_+ - F_-)}{(F_+ + F_-)} = (2F_+ - 1) \cdot 100 \quad ,$$

wobei F_+ und F_- die Enantiomerenanteile darstellen. Definitionsgemäß wird als F_+ immer dasjenige Enantiomer bezeichnet, welches im Überschuß vorliegt. Identisch mit dem Begriff der Enantiomerenreinheit ist der "Enantiomerenüberschuß" (enantiomeric excess: % e.e.):

$$\% \text{ e.e.} = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \cdot 100 = \% R - \% S$$

---

32) M. Raban u. K. Mislow in: N. L. Allinger u. E. L. Eliel, Topics in Stereochemistry, Vol. 2, S. 199, J. Wiley-Interscience, New York 1967

Optische Ausbeute [19]

Der Grad der asymmetrischen Synthese oder die optische Ausbeute P wird als das Verhältnis der spezifischen Drehung des erhaltenen Produkts zu der spezifischen Drehung der optisch reinen Verbindung in Prozent definiert. Die optische Ausbeute P ist also die mit 100 multiplizierte optische Reinheit p und wird in Prozent angegeben:

$$P = \frac{[\alpha]}{[A]} \cdot 100 \quad [\%] \quad = \quad p \cdot 100 \quad [\%]$$

Stereospezifität [19]

Das Verhältnis der gesamten Anzahl der Moleküle der einen - im Überschuß vorhandenen - Antipode zu der Anzahl der Moleküle der anderen Antipode wird durch den Betrag der Stereospezifität Sp charakterisiert. Dieser Wert gibt an, um das Wievielfache die Menge der einen Antipode die der anderen überwiegt.

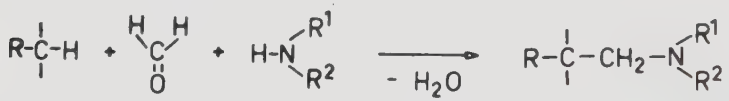
$$Sp = \frac{P + \left(\frac{100 - P}{2}\right)}{\left(\frac{100 - P}{2}\right)}$$

Bei P = 0 ist der Wert für Sp = 1 , d.h. im racemischen Gemisch liegen beide Antipoden in gleichen Mengen vor.

3. Diastereoselektive Synthese

3.1. Die Mannich-Reaktion

Die Mannich-Reaktion stellt eine der wichtigsten Methoden zur α-Aminoalkylierung dar [33-37]. Man versteht darunter die Kondensation CH- oder XH-acider Verbindungen mit einer Carbonylverbindung (meist Formaldehyd) und einer Aminkomponente, die man allgemein so formulieren kann:



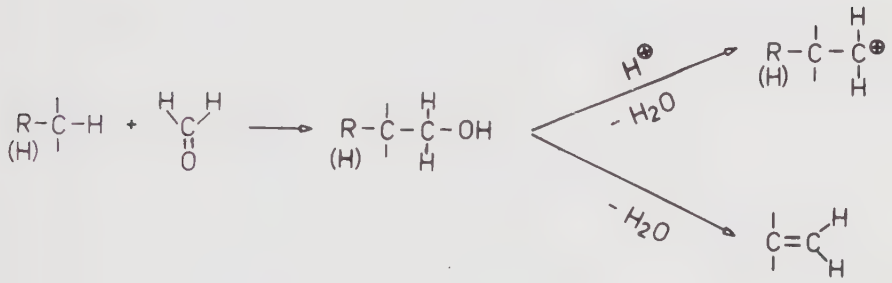
Die Carbonylverbindung reagiert also mit zwei nucleophilen Partnern, wobei der elektrophile Angriff zuerst an der H-aciden Komponente oder am Amin erfolgen kann.

Ist die H-acide Komponente nucleophiler als das Amin, so wird bevorzugt eine Hydroxyalkyl-Verbindung entstehen, die sich unter den Reaktionsbedingungen nur dann weiter umsetzen kann, wenn sich

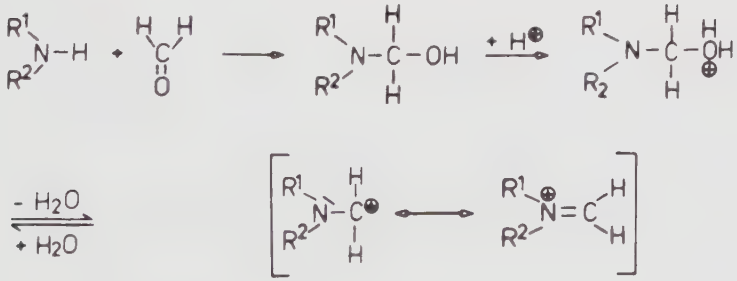
---

33) F. F. Blicke, Org. Reactions, 1, 303 (1942)
34) B. Reichert, Die Mannich-Reaktion, Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1959
35) H. Hellmann u. G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960
36) M. Tramontini, Synthesis 1973, 703
37) H. J. Roth in F. Korte, Methodicum Chimicum, S. 545, Thieme Verlag, Stuttgart 1974

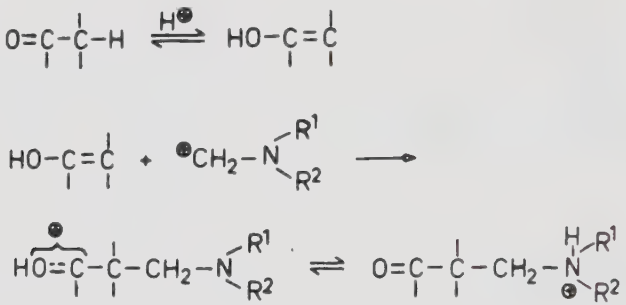
entweder ein mesomeriestabilisiertes Carbeniumion oder ein Methylenderivat bilden kann.



Ist das Amin nucleophiler als die H-acide Komponente, was meistens zutrifft, so setzt sich die Carbonylkomponente mit dem Amin über ein Hydroxyalkylderivat unter dem Einfluß von $H^{\oplus}$ - Ionen zum "aminomethylierenden Agens" um, das sich unter Abspaltung von Wasser zum mesomeriestabilisierten Carbenium-Immonium-Ion umlagert.



Anschließend reagiert das Carbenium-Immonium-Ion im Sauren mit der Enolform der H-aciden Komponente zur Mannichbase.

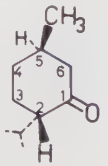


Zur Darstellung von Keton-Mannichbasen bestehen folgende Synthesemöglichkeiten:

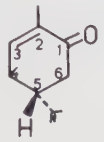
1) Reaktion von Keton, Formaldehyd und Aminhydrochlorid im siedenden Alkohol unter $H^{\oplus}$ - Katalyse (Standard-Verfahren)
2) Umsetzung eines Ketons bzw. seines Enamins mit Immoniumsalzen bzw. N,N-Acetalen
3) Umsetzung von Schiffschen Basen mit Ketonen

3.2. Diastereoselektive Synthese am Beispiel der Mannich-Reaktion mit (-)-Menthon und (-)-Carvon

Zur Durchführung einer diastereoselektiven Synthese werden hier als CH-acide Komponenten die leicht zugänglichen Terpenketone (-)-Menthon und (-)-Carvon verwendet.



(-)-Menthon



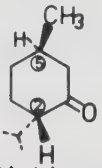
(-)-Carvon

Beide Ketone sind Bestandteil zahlreicher ätherischer Öle. So ist Menthon Bestandteil von Pfefferminzölen, Carvon ist Hauptinhaltsstoff von Kümmelöl.

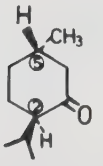
Das hier eingesetzte (-)-Menthon ist eine aromatisch riechende Flüssigkeit mit folgenden Eigenschaften und physikalischen Daten: Fp: - 7° C, Kp: 210° C, wenig mischbar mit Wasser, leicht löslich in Alkoholen, Ether und chlorierten Kohlenwasserstoffen. $[\alpha]_D^{20}$: - 19,16° (c = 2,73 in Ethanol) bzw. $[\alpha]_D^{20}$: - 22,50° (c = 2,68 in Methylenchlorid).

Menthon besitzt an C-2 und C-5 zwei Asymmetriezentren, so daß vier Isomere bekannt sind, und zwar das (-)- bzw. (+)-Menthon und das (-)- bzw. (+)-Isomenthon. Es gibt also vier optisch aktive Menthone

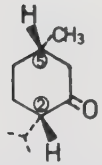
und zwei Racemate, die in bezug auf C-2 und C-5 cis-trans-Isomere sind [38].



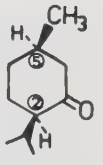
(2S, 5R)-(-)-Menthon



(2R, 5S)-(+)-Menthon



(2S, 5S)-(-)-Isomenthon



(2R, 5R)-(+)-Isomenthon

So ergibt sich die Nomenklatur wie folgt:

(-)-Menthon: (2S,5R)-(-)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on

(+)-Menthon: (2R,5S)-(+)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on

(-)-Isomenthon: (2S,5S)-(-)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on

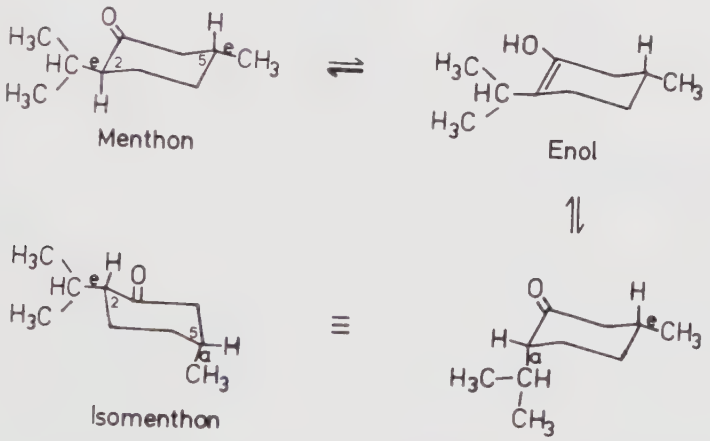
(+)-Isomenthon: (2R,5R)-(+)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on

---

38) H. Rothbächer, F. Suteu u. A. Kraus, J. Prakt. Chem. 308, 153 (1967)

Im Menthon sind die Methyl- und Isopropylgruppe äquatorial (e) in 2- bzw. 5-Stellung angeordnet. Isomenthon enthält in 5-Stellung die Methylgruppe axial (a), während in 2-Stellung eine äquatorial gerichtete Isopropylgruppe vorhanden ist. Menthon ist also ein trans-2,5-Dialkylcyclohexan-1-on-Derivat, Isomenthon ein cis-2,5-Dialkylcyclohexan-1-on-Derivat.

Es ist bekannt, daß die trans-2,5-Derivate in zwei energetisch unterschiedlichen Konformationen erscheinen können, in denen beide Substituenten entweder äquatorial oder axial angeordnet sind. In diesem Fall ist die diäquatoriale Konformation energetisch begünstigt. Die trans-Form ist energieärmer und beständiger als die cis-Form und bildet sich infolgedessen am leichtesten [38]. Über eine Enolisierung kann eine Umlagerung von Menthon in Isomenthon und umgekehrt eintreten.



Durch Epimerisierung an C-2 gelangt die räumlich große Isopropylgruppe in eine weniger stabile axiale Stellung. Durch Umklappen des Ringes kann sich die Isopropylgruppe wieder äquatorial orientieren. Pocker und Buchholz benötigten zur Erzwingung dieser

Umlagerung Lithiumperchlorat in Diethylether [39]. Es ist nicht anzunehmen, daß unter den relativ milden Bedingungen der Mannich-Reaktion ähnliche Umlagerungen eintreten werden.

Das als weiteres Keton leicht erhältliche (-)-Carvon ist eine ebenfalls aromatisch riechende Flüssigkeit, die folgende Eigenschaften und physikalischen Daten zeigt:
Kp: 230° C, wenig mischbar mit Wasser, leicht löslich in Alkohol, Ether und chlorierten Kohlenwasserstoffen.
$[\alpha]_D^{20}$: - 52,33° (c = 2,58 in Ethanol) bzw. $[\alpha]_D^{20}$: - 56,42° (c = 2,68 in Methylenchlorid).

Carvon liegt in Form der beiden Enantiomeren vor.

(5R)-(-)-Carvon (5S)-(+)-Carvon

Nach der Nomenklatur ist:

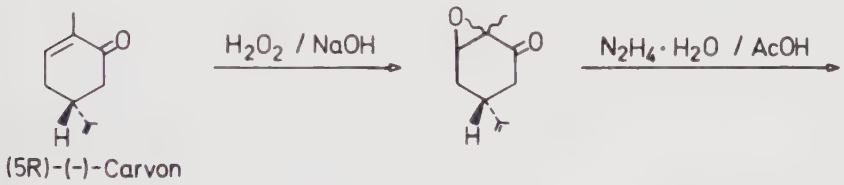
(-)-Carvon: (5R)-(-)-2-Methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on

(+)-Carvon: (5S)-(+)-2-Methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on

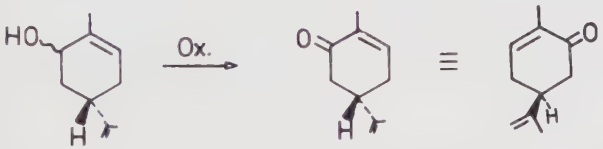
---

39) Y. Pocker u. R. F. Buchholz, J. Am. Chem. Soc. 93, 2905 (1971)

(-)-Carvon kann grundsätzlich in das (+)-Enantiomer überführt werden. Honvad u.a. [40] benötigten für die Umlagerung alkalische H_2O_2-Lösung 30 %, um über das entstandene Epoxid mit Hydrazinhydrat und Eisessig zu den möglichen Carveolen zu reduzieren. Anschließende Oxidation mit Chromsäure ergab (+)-Carvon.



(5R)-(-)-Carvon



(5S)-(+)-Carvon

Es ist nicht anzunehmen, daß bei den durchzuführenden Mannich-Reaktionen unter den dort anzutreffenden Bedingungen Umlagerungen dieser Art eintreten werden.

Im Sinne einer asymmetrischen Synthese ist die Mannich-Reaktion bisher nur sehr wenig eingesetzt worden [36]. Da die zur Anwendung kommenden CH-aciden Komponenten (-)-Menthon und (-)-Carvon optisch aktive Verbindungen sind, sollten die daraus darzustellenden Mannichbasen Diastereomere sein. Die freien Basen und die Hydrochloride sind auf ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften zu untersuchen.

---

40) V. K. Honwad, E. Siscovic u. A. S. Rao, Indian J. Chem. 5, 234 (1967)

3.2.1. (-)-Menthon-Mannichbasen

Bisher wurden folgende Menthon-Mannichbasen dargestellt:

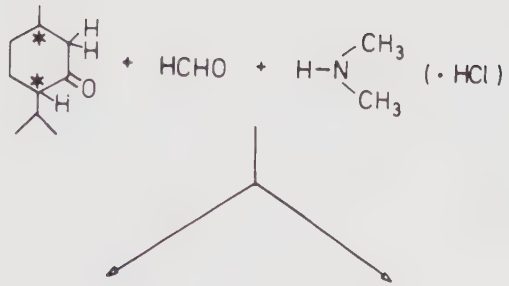
1) Dimethylaminomethyl-Menthon [41,42]
2) Diethylaminomethyl-Menthon [43]
3) Morpholinomethyl-Menthon [44,45]
4) Piperidinomethyl-Menthon [46]

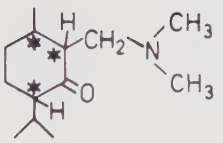
Als einzige nennen Smith und Day [45] eine prozentuale Ausbeute (15 %).

Mannich und Hönig [41] vertreten die Auffassung, daß bei der Einwirkung von Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid auf (-)-Menthon zwei Strukturisomere (**1** und **2**) entstanden waren, von denen jedes wieder in Stereoisomeren (**1a** bis **2b**) auftreten kann.

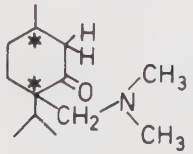
---

41) C. Mannich u. P. Hönig, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 265, 598 (1927)
42) R. Jacquier, M. Mousseron u. S. Boyer, Bull. Soc. Chim. Fr. 1956, 1653
43) P. C. Bhattacharyya, J. Indian Chem. Soc. 42, 457 (1965)
44) N. S. Gill u. F. Lions, J. Am. Chem. Soc. 72, 3468 (1950)
45) G. W. Smith u. A. R. Day, J. Am. Chem. Soc. 77, 3541 (1955)
46) Z. Horii, K. Morikawa, Y. Tamura u. M. Hitomi, Yakugaku Zasshi 84, 395 (1964); ref.: C. A. 61, 4306f (1964)

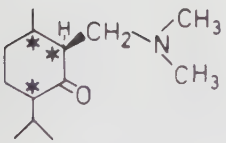

HCHO
H–N
CH3
CH3
(· HCl)


CH2
N
CH3
CH3
O
H

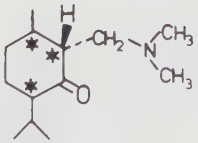
1


H
O
CH2
N
CH3
CH3

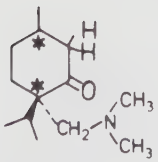
2


CH2
N
CH3
CH3
O

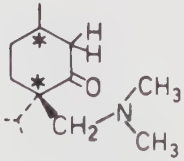
1a


H
CH2
N
CH3
CH3
O

1b

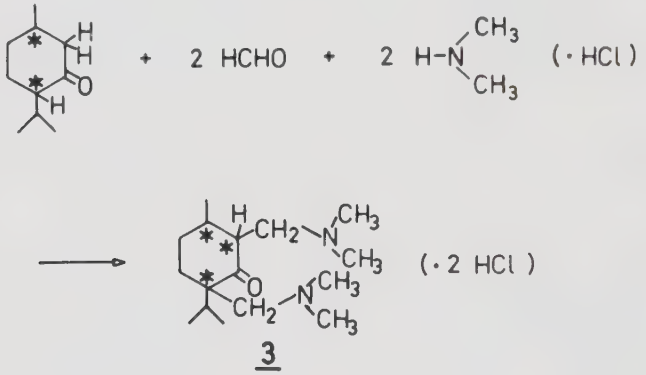

H
O
CH3
CH2
N
CH3

2a


H
O
CH3
CH2
N
CH3

2b

Ferner wäre noch die Bildung einer Bis-Mannichbase **3** denkbar, die jedoch von keinem der genannten Autoren [41-46] diskutiert wird.



3

Da im (-)-Menthon die C-Atome 2 und 6 eine ähnliche Acidität aufweisen, ist theoretisch sowohl die Bildung der beiden isomeren Mannichbasen **1** und **2** als auch die Entstehung der Bis-Mannichbase **3** möglich. Einige Autoren [43-46] geben der Verbindung **1** den Vorzug, andere [42] der Verbindung **2**. Keiner der Autoren kann jedoch seine Entscheidung begründen, da keine stereochemischen Untersuchungen vorgenommen wurden. Deshalb wird untersucht, welcher der Verbindungstypen **1** bis **3** vorliegt (Kap. 3.2.1.4. und 3.2.1.5.).

Alle Autoren [41-46] betonen die Problematik der Umsetzung von (-)-Menthon zu (-)-Menthon-Mannichbasen und ihre anschließende Isolierung. Darum wird hier versucht, die Ausbeute durch Reaktionsvariationen zu optimieren.

3.2.1.1. Synthese nach Mannich

Setzt man analog Mannich und Hönig [41] (-)-Menthon mit Paraformaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid in siedendem Cyclohexanol unter HCl-Zusatz um, so erhält man Ausbeuten unter 20 %. Tauscht man Paraformaldehyd gegen wäßriges Formaldehyd aus und erhitzt in Cyclohexanol, sinkt die Ausbeute unter 10 %.

Setzt man die wäßrige Formaldehydlösung selbst als Lösungsmittel ein, so wird die Mischung schnell braun. Im DC zeigt sich eine so geringe Umsetzungsrate, daß es sich nicht lohnt, den Ansatz aufzuarbeiten. Die hier ebenfalls erprobte Methode von Snyder und Brewster [47] - Umsetzung der H-aciden Komponente und Aminhydrochlorid in geschmolzenem Paraformaldehyd - ergibt nur ein braunes Gemisch, das laut DC keine (-)-Menthon-Mannichbase enthält. Offensichtlich findet bei der Reaktionstemperatur Amineliminierung statt.

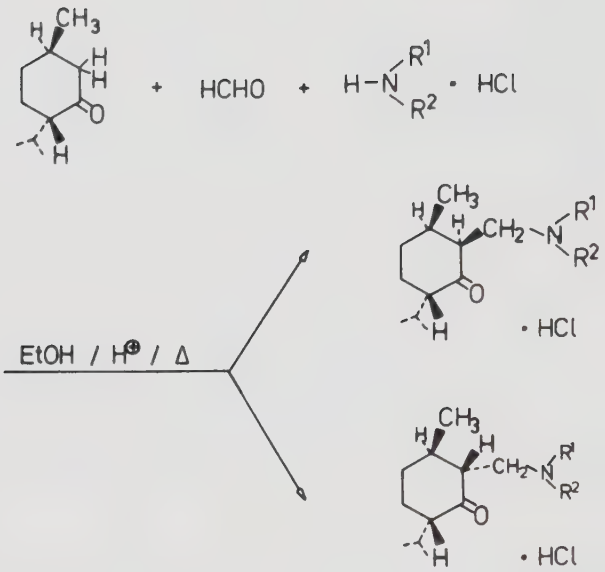
Die besten chemischen Ausbeuten (Tabelle 1) erhält man, wenn (-)-Menthon mit Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd in siedendem Ethanol unter Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Salzsäure (pH im Ansatz: 3 - 4) umgesetzt wird [48]. Nach ca 30 Stunden Reaktionszeit ist im DC (Laufmittelgemisch nach Roth [49]) keine weitere Umsetzung mehr zu erkennen.

---

47) H. R. Snyder u. J. H. Brewster, J. Am. Chem. Soc. 71, 1061 (1949)

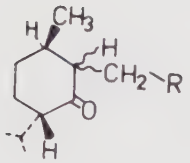
48) Organikum, VEB Verlag Berlin, 13. Aufl. 1974, S. 511 f.

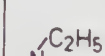
49) H. J. Roth , Daten zum Fortbildungspraktikum für Apotheker (Analytik aktueller Sucht- und Suicidmittel)



Nach dem Einengen der Reaktionsansätze bleibt ein gelber öliger Rückstand, aus dem die Hydrochloride der Mannichbasen nur sehr schlecht auskristallisieren. Es wird dann in Wasser aufgenommen, nicht umgesetztes (-)-Menthon mit Methylenchlorid oder Diethylether extrahiert und die wäßrige Phase im Vakuum wieder eingeengt. Aus dem Rückstand erhält man die Hydrochloride - eventuell nach vorherigem Trocknen des Rückstandes - als weißen Kristallbrei. Für die gewonnenen (-)-Menthon-Mannichbasen wird die Struktur **1** postuliert, die durch spätere Untersuchungen (Kap. 3.2.1.4. und 3.2.1.5.) zu beweisen ist.

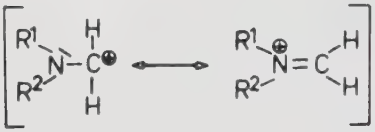
Tabelle 1



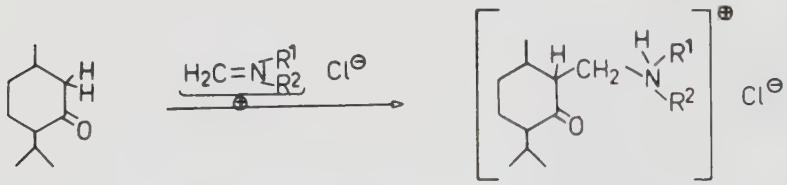
Verbindung	R		Ausbeute (%)	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ [°]	c g/100 ml in Ethanol
4		Base	—	—	- 22,78	2,450
4 · HCl		HCl	33	153	- 4,01	2,695
5		Base	—	—	- 29,36	2,425
5 · HCl		HCl	25	139	- 1,50	2,400
6		Base	—	—	- 37,53	2,670
6 · HCl		HCl	35	139	- 17,82	2,660
7		Base	—	—	- 24,52	2,745
7 · HCl		HCl	23	167	- 2,77	2,530

3.2.1.2. Synthese mit Immoniumverbindungen

Als "aminomethylierendes Agens" gilt für die meisten Mannich-Reaktionen das mesomeriestabilisierte Carbenium-Immoniumion als bewiesen.



Folglich müßte eine direkte Reaktion der CH-aciden Komponente (-)-Menthon mit dem Carbenium-Immoniumion zu guten Ausbeuten führen.



Um die Umsetzung durchführen zu können, wird aus Morpholin und Formaldehyd [50] - oder Paraformaldehyd [51] - unter Zusatz von wasserfreiem K_2CO_3 N,N'-Methylen-dimorpholin (Dimorpholinomethan) **8** hergestellt.

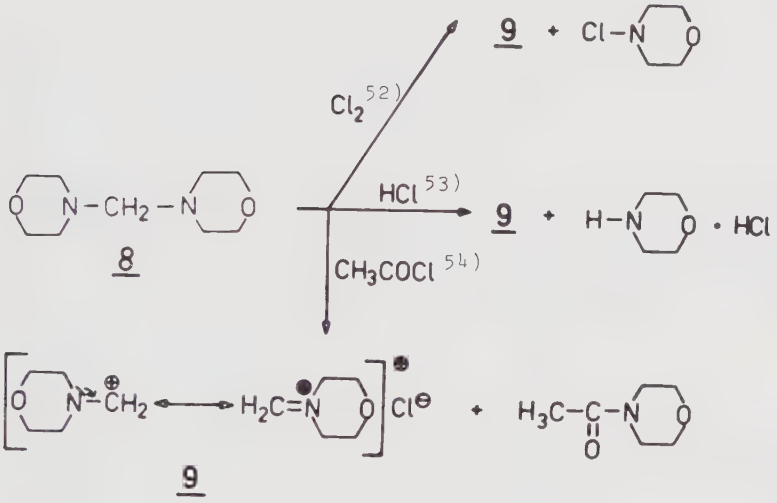
---

50) R. H. Harradence u. F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales 73, 22 (1939)

51) H. Böhme u. N. Kreutzkamp, Marb. Sitzungsber. 76, 3 (1953)

8

8 kann wie folgt zum Carbenium-Immoniumsalz **9** gespalten werden:



---

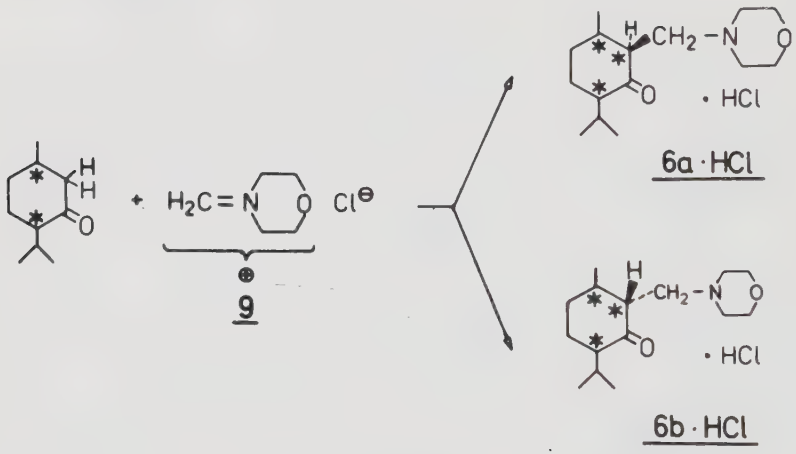
52) H. Böhme, E. Mundlos u. O.-E. Herboth, Chem. Ber. 90, 2003 (1957)

53) H. Böhme, W. Lehners u. G. Keitzer, Chem. Ber. 91, 340 (1958)

54) H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)

Während bei Anwendung der beiden ersten Methoden als Nebenprodukte N-Chlormorpholin und Morpholinhydrochlorid anfallen und die Immoniumsalze nicht rein erhalten werden können, vermeidet man bei Durchführung der letzten Methode die Bildung von Nebenprodukten, da das entstandene Säureamid in inerten Lösungsmitteln gut löslich ist und somit das Immoniumsalz **9** sehr rein ausfällt.

Zur Darstellung einer (-)-Menthon-Mannichbase wird das nach der dritten Methode erhaltene α-halogenierte Amin **9** in wasserfreiem Acetonitril mit der CH-aciden Komponente umgesetzt, wobei die Reaktionstemperatur systematisch variiert wird.



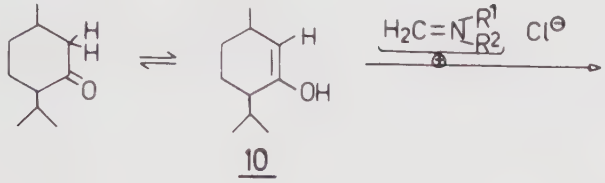
Kinast und Tietze [55] konnten mit dieser Darstellungsart die chemische Ausbeute bei der Umsetzung sterisch gehinderter Ketone zu Mannichbasen gegenüber der Standardmethode (Kap. 3.2.1.1.) erhöhen. Hier erhält man bei der beschriebenen Reaktion keine höheren Ausbeuten der (-)-Menthon-Mannichbase **6** gegenüber der Standardmethode, so daß der Aufwand in keiner Relation zum Ergebnis steht.

---

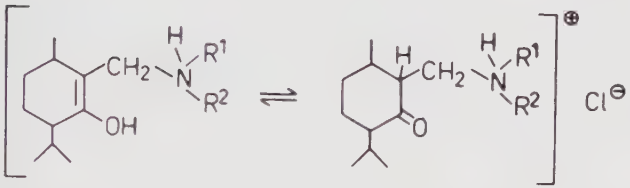
55) G. Kinast u. L.-F. Tietze, Angew. Chem. 88, 261 (1976)

3.2.1.3. Versuche zur Darstellung eines (-)-Menthon-Enamins

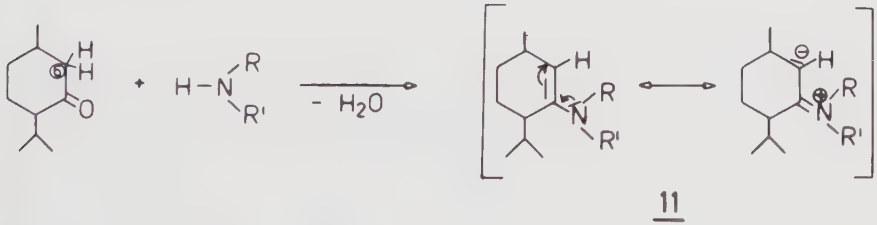
In Analogie zur Reaktion



10



soll ein Enamin - als Azaloges des Enols 10 - mit Immoniumsalzen umgesetzt werden, wobei ein elektrophiler Angriff des Carbimmoniumions an C-6 erfolgt.

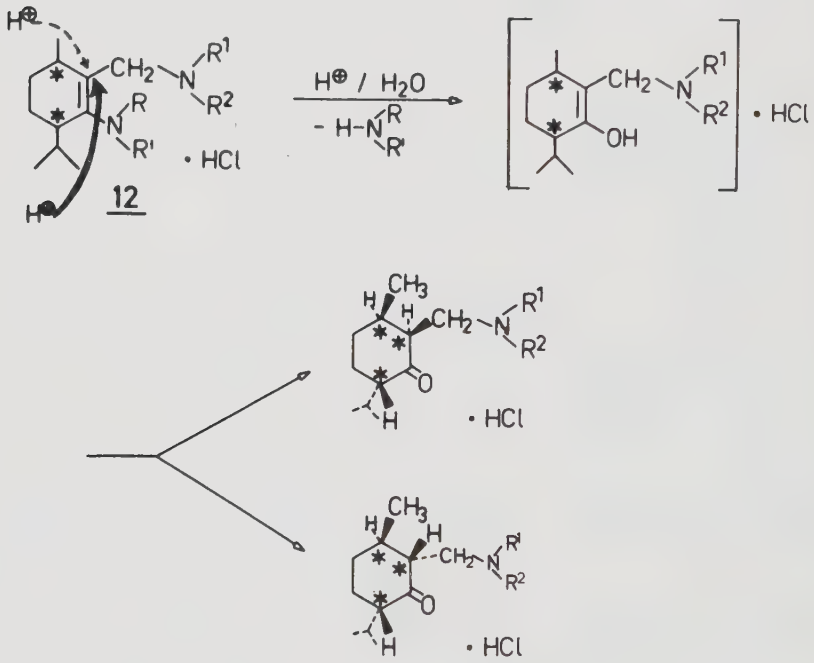


11

12

Ähnliche Umsetzungen von Enaminen mit Immoniumsalzen sind in der Literatur beschrieben [56].

Die anschließende saure Hydrolyse von **12** würde zu (-)-Menthon-Mannichbasen führen, wobei je nach Angriff des $H^{\oplus}$ von der Vorder- oder der Rückseite an **12** mit einer Anreicherung einer (6S)- oder (6R)-Mannichbase gerechnet werden kann.



56) H. G. Viehe, T. van Vyve u. Z. Janousek, Angew. Chem. 84, 991 (1972)

Über die Zwischenstufe eines (-)-Menthonenamins sollte somit sowohl die optische Ausbeute – Anreicherung eines Diastereomeren – als auch die chemische Ausbeute optimierbar sein.

Zur Synthese eines (-)-Menthonenamins bieten sich folgende Wege an [57]:

1) Säurekatalysierte Synthese mit Hilfe von p-Toluolsulfonsäure oder Ameisensäure unter gleichzeitiger azeotroper Entfernung des gebildeten Wassers in wasserfreiem Toluol [58]

2) Umsetzung von Keton und Amin unter Zusatz von $TiCl_4$

   a) unter Absolutbedingungen [59]

   b) unter Normalbedingungen [60]

3) Reaktion von (-)-Menthon und Amin bei Anwesenheit eines Molekularsiebs [61]

Alle Synthesemöglichkeiten werden unter Variation der Temperatur und der Aminkomponente ausgeführt. Die Darstellung eines (-)-Menthonenamins gelingt jedoch nicht.

---

57) A. G. Cook, Enamines: Synthesis, Structure and Reactions, Verlag Marcel Dekker, New York - London 1969

58) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz u. R. Terrell, J. Am. Chem. Soc. 85, 207 (1963)

59) W. A. White u. H. Weingarten, J. Org. Chem. 32, 213 (1967)

60) F. A. van der Vlugt, J. W. Verhoeven u. U. K. Pandit, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 89, 1258 (1970)

61) K. Taguchi u. F. H. Westheimer, J. Org. Chem. 36, 1570 (1971)

Nach Dyke [62] lassen sich z. B. 2,6-Dialkylcyclohexanone nicht nach der Methode 1) in Enamine überführen. Auch das große Wasserbindungsvermögen von $TiCl_4$ (Methode 2) und die mögliche katalytische Polarisierung des Ketons durch $TiCl_4$ als Lewissäure reichen offensichtlich zur Synthese eines (-)-Menthonenamins nicht aus. Die sich ebenfalls anbietende Methode 3), die wegen der schonenden Bedingungen Nebenreaktionen praktisch ausschließt, führt nicht zum Erfolg.

Es ist zu vermuten, daß sterische Gründe ausschlaggebend für das Mißlingen der Umsetzung sind.

Da die geplante Enamindarstellung erfolglos verläuft, kann der vorgesehene weitere Reaktionsweg nicht eingeschlagen werden.

---

62) S. F. Dyke, The Chemistry of Enamines, Univ. Press Cambridge 1973

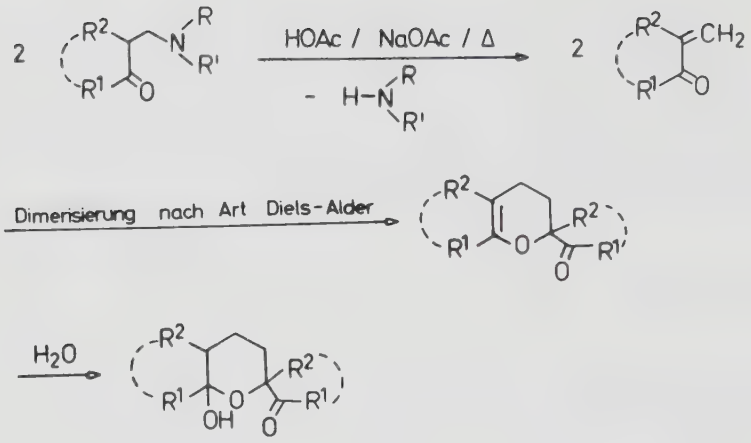
3.2.1.4. Strukturbeweis durch Umsetzung von (-)-Menthon-Mannichbasen mit Enamino-Carbonylverbindungen

Wie erwähnt (Kap. 3.2.1. und 3.2.1.1.), besteht bei der Synthese der (-)-Menthon-Mannichbasen **4** bis **7** die Möglichkeit der Bildung einer C-2- oder C-6-Mannichbase, da beide C-Atome eine vergleichbare Acidität zeigen. Ferner können Bis-Mannichbasen entstehen; letztere können aufgrund von Elementaranalysen ausgeschlossen werden.

Die aufgenommenen ^{1}H-NMR-Spektren der dargestellten (-)-Menthon-Mannichbasen **4** bis **7** lassen keine Rückschlüsse auf eine Aminomethylierung an C-2 oder C-6 zu. Der Bereich von δ = 1,15 - 3,00 ppm, in dem die Methin- und Methylenprotonen erscheinen, läßt keine Interpretation in dieser Hinsicht zu, da klare Signale oder Signalgruppen nur sehr schwer zuzuordnen sind.

Neben einer spektroskopischen Klärung bieten sich chemische Nachweise zur Strukturaufklärung der Mannichbasen an. Roth u.a. [63-65] konnten durch Acetolyse von Mannichbasen Reaktionsprodukte isolieren, die einen Rückschluß auf die Struktur der verwendeten Mannichbasen gestatten. Hierbei werden die Mannichbasen in Eisessig mit Natriumacetat erhitzt. Es bilden sich die entsprechenden Methylenketone, die zu Dihydropyranderivaten dimerisieren.

63) H. J. Roth u. G. Dvorak, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 296, 510 (1963)
64) H. J. Roth, G. Dvorak u. Ch. Schwenke, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 297, 298 (1964)
65) H. J. Roth u. Ch. Schwenke, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 297, 773 (1964)



Einen ähnlichen Verlauf über ein Methylenketon nimmt auch die Reaktion von Mannichbasen, wenn sie in Gegenwart von Enamino-Carbonylverbindungen durchgeführt wird. Roth und Troschütz [66-69] stellten auf diesem Weg substituierte und anellierte Pyridinderivate her. Mit Hilfe dieser Pyridinsynthese sollte es leicht möglich sein, auf chemischen Weg die Struktur der dargestellten Mannichbasen 4 bis 7 zu beweisen.

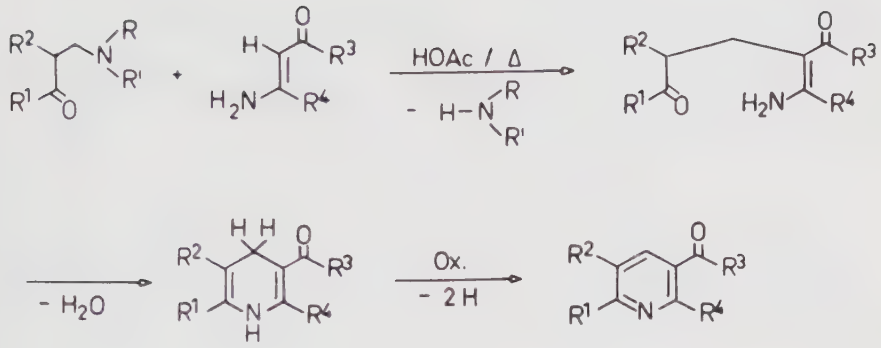
---

66) H. J. Roth u. R. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 310, 48 (1977)

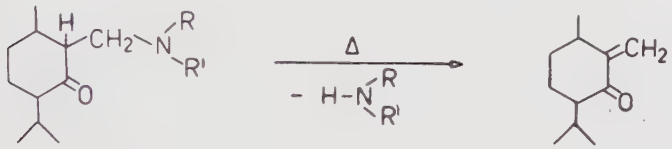
67) R. Troschütz u. H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 311, 400 (1978)

68) R. Troschütz u. H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 311, 406 (1978)

69) R. Troschütz u. H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 311, 542 (1978)

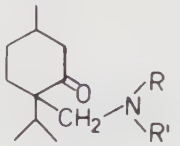


Mannichbasen mit einem Wasserstoffatom in ß- oder ß-vinyloger Stellung spalten bei erhöhter Temperatur leicht Amin ab und bilden Methylenketone. Zu dieser Reaktion sind jedoch nur die Mannichbasen vom Typ **1** fähig, da allein dort die Bildung eines α,ß-ungesättigten Ketons **13** möglich ist.



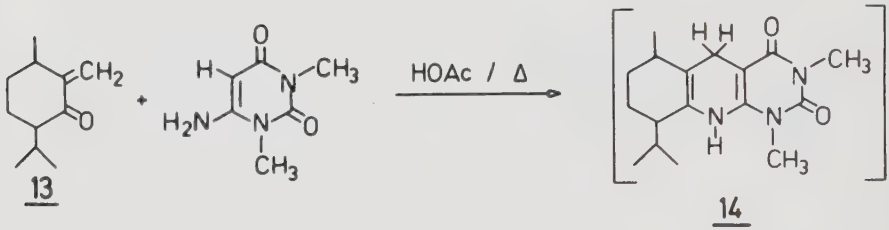
1 **13**

Beim Typ **2** fehlt der ß-Wasserstoff, so daß die Entstehung eines Methylenketons entfällt.

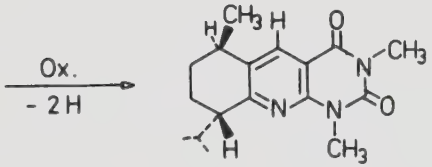


2

So können also nur die Mannichbasen vom Typ **1** mit 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil (4-Amino-1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-pyrimidin) kondensiert werden. Die Umsetzung erfolgt in siedendem Eisessig oder DMF, wobei die Reaktion über die Stufe des Dihydroderivats **14** verläuft.



13 14



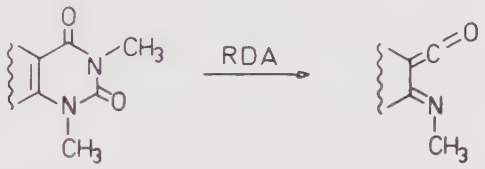
15

Das dargestellte Pyrimido-chinolin-Derivat **15** zeigt im UV-Bereich sowohl bei 254 nm als auch bei 350 nm eine intensive hellblaue Fluoreszenz, die für eine Pyrido[2,3-d]pyrimidin-Struktur typisch ist.

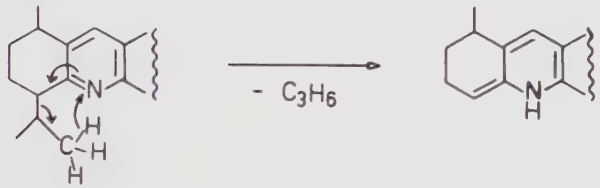
Im IR-Spektrum tritt bei 1705 cm^{-1} eine C=O-Bande und bei 1660 cm^{-1} eine Bande auf, die auf eine tertiäre Amidstruktur zurückzuführen ist.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erkennt man für 6 Protonen der N-CH_3-Gruppen 2 Singuletts bei δ = 3,50 ppm und δ = 3,66 ppm. Das Pyridinproton erscheint als Singulett bei δ = 8,26 ppm. Das im 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil auftretende Singulett bei δ = 4,80 ppm für ein Methinproton ist erwartungsgemäß verschwunden. Somit ist die Struktur von **15** , die – wie Roth und Troschütz [66-69] zeigen konnten – über **14** verläuft, eindeutig bewiesen.

Das Massenspektrum von **15** zeigt den erwarteten Molpeak bei $M^{\oplus}$ = 301. Weitere Peaks erscheinen bei m/e = 286, 259, 258 und 244. Im Sinne einer Retro-Diels-Alder-Umlagerung (RDA) erfolgt Abspaltung von O=C=N-CH_3 = M - 57 = 244 [70].



Das Fragment m/e = M - 15 ist auf die Abspaltung einer CH_3-Gruppe zurückzuführen, während m/e = M - 42 auf die mögliche nachstehende Umlagerung hinweist.



---

70) J. M. Rice, G. O. Dudek u. M. Barber, J. Am. Chem. Soc. 87, 4569 (1965)

Das zusätzliche Fragment m/e = M - 43 = 258 deutet auf die Abspaltung der Isopropylgruppe hin [71].

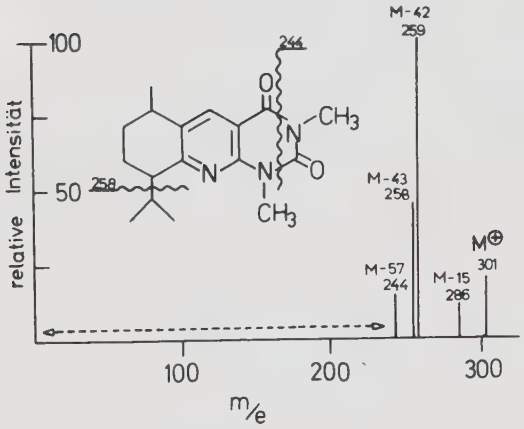


Abb. 1: Schematisiertes Massenspektrum von **15**

Somit ist auf chemischem Wege bewiesen, daß die dargestellten (-)-Menthon-Mannichbasen an C-6 aminomethyliert sind.

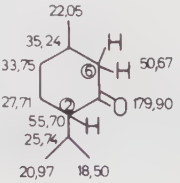
Der in Methylenchlorid gemessene Drehwert für **15** ergibt $[\alpha]_D^{20}$: - 8,03 (c = 1,730).

---

71) E. v. Sydow, Acta Chem. Scand. 18, 1099 (1964)

3.2.1.5. ^{13}C-NMR-Spektrum der (-)-Menthon-Mannichbase **4**

Zur weiteren Unterscheidung, ob den dargestellten Mannichbasen der Verbindungstyp **1** oder **2** zuzuordnen ist, wird ein ^{13}C-NMR-Spektrum von **4** aufgenommen. ^{13}C-NMR-Spektren von (-)-Menthon sind bekannt [72,73], wobei jedoch Unterschiede hinsichtlich der chemischen Verschiebung bei den verschiedenen Autoren auftreten. Deshalb wird ein eigenes ^{13}C-NMR-Spektrum von (-)-Menthon aufgenommen, daß folgende chemische Verschiebungen zeigt ($CDCl_3$, TMS als innerer Standard = 0 ppm).



Dabei erscheinen im nichtentkoppelten Spektrum C-2 als Dublett — Kopplung mit einem H-Atom — und C-6 als Triplett — Kopplung mit zwei H-Atomen.

---

72) G. E. Hawkes, K. Herwig u. J. D. Roberts, J. Org. Chem. 39, 1017 (1974)

73) F. Bohlmann, R. Zeisberg u. E. Klein, Org. Magn. Reson. 7, 426 (1975)

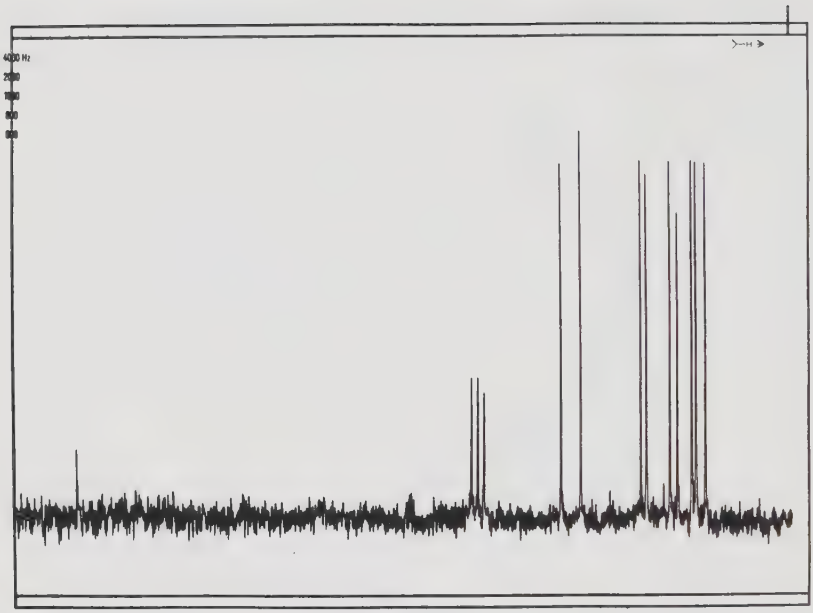
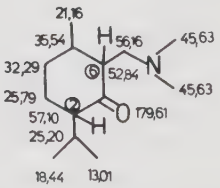


Abb. 2: entkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum von (-)-Menthon

Das Spektrum von **4** weist nachstehende Verschiebungen auf:



Das nichtentkoppelte Spektrum zeigt für C-2 weiterhin ein Dublett, da eine Kopplung mit einem H-Atom vorliegt. Bei einer Substitution an dieser Stelle dürfte nur ein Singulett erscheinen, was nicht

der Fall ist. C-6 erscheint als Dublett bei δ = 52,84 ppm, was für die Substitution an dieser Stelle spricht, da nur noch ein H-Atom mit C-2 koppeln kann.

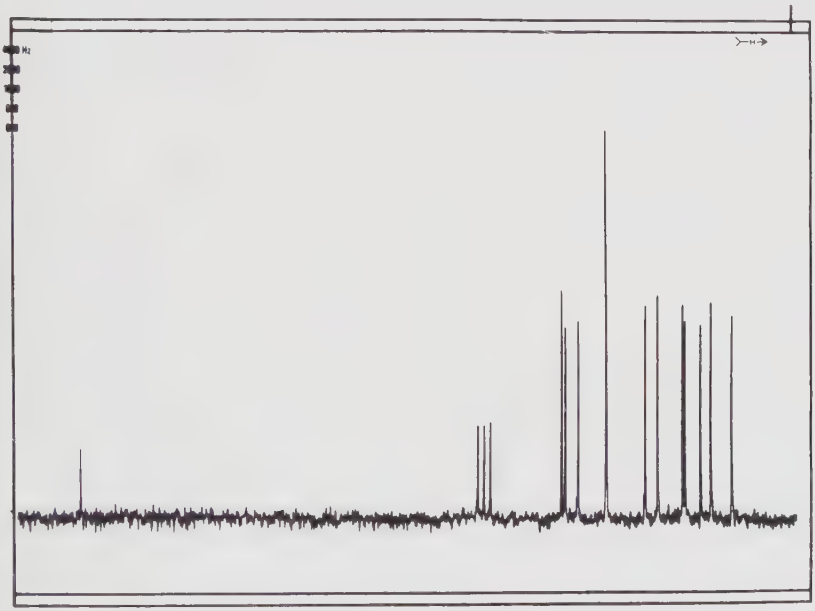


Abb. 3: entkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum von 4

Durch die in Kap. 3.2.1.4. beschriebene Umsetzung (chemischer Nachweis) und durch die dargestellten ^{13}C-NMR-Spektren (spektroskopischer Nachweis) kann die Synthese einer C-6-Mannichbase als bewiesen gelten.

3.2.1.6. Versuche zur Trennung der Diastereomeren

Die Synthese einer (-)-Menthon-Mannichbase läßt die Bildung von zwei Diastereomeren zu (vgl. Kap. 3.1.2. und 3.1.3.). Nach den klassischen Methoden sollen sich Diastereomere durch Kristallisation — in diesem Fall in Form der Hydrochloride — oder als freie Basen durch Destillation trennen lassen. Ferner kommt eine Trennung unter geeigneten Bedingungen mit Hilfe der Säulen- oder Dickschichtchromatographie in Frage.

Zur Trennung in Diastereomere werden die umkristallisierten Hydrochloride in einem Ethanol-Aceton-Gemisch heiß gelöst. Man läßt langsam auf Raumtemperatur abkühlen und trennt die ausgefallenen Kristalle ab. Im Kryomaten wird die Lösung langsam bis auf - 20° C abgekühlt, wobei die Temperatur etwa nach je 3 Stunden um 2° C erniedrigt wird. Ausgefallene Kristalle werden abgenutscht. Die gewonnenen Fraktionen werden dünnschichtchromatographisch untersucht und die Schmelzpunkte bestimmt. Unterschiede der einzelnen Fraktionen können nicht festgestellt werden. Überprüfungen im Polarimeter ergeben ebenfalls keine Abweichungen der einzelnen Fraktionen voneinander. Offensichtlich gelingt eine fraktionierte Kristallisation dieser Diastereomere nicht, da die Hydrochloride wahrscheinlich als Mischkristalle ausfallen.

Die mit Na_2CO_3-Lösung freigesetzten Basen werden einer fraktionierten Destillation unterworfen; unter Normalbedingungen zersetzen sich jedoch hierbei die freien Basen, da zur Destillation Temperaturen $> 160°$ C erforderlich sind. Erwartungsgemäß gelingt es auch mit Hilfe einer langen Kolonne nicht, im Hochvakuum die Basen zu fraktionieren.

Trennungen über Säulen- oder Dickschichtchromatographie mit verschiedenen Eluationsgemischen und bei verschiedenen Temperaturen, wobei alternativ Hydrochloride und Basen eingesetzt werden, bringen auch keinen Erfolg.

3.2.1.7. Bestimmung der Diastereomerenreinheit mit Hilfe chiraler Lanthaniden-Verschiebungsreagenzien [74]

Da die genannten Versuche zur Diastereomerentrennung nicht zum Erfolg führen, soll versucht werden, die Diastereomerenzusammensetzung mit Hilfe chiraler Lanthaniden-Verschiebungsreagenzien festzustellen.

Die Anwendung dieser Reagenzien basiert darauf, daß die Signale enantiotoper Protonen in asymmetrischer Umgebung aufgespalten werden [75]. Chirale Verschiebungsreagenzien bilden mit den beiden möglichen Diastereomeren des Substrats Assoziate. Neben der Assoziatbildung treten auch Dissoziationsvorgänge auf, so daß sich ein von der Struktur sowohl des Substrats als auch des Reagenzes abhängiges Gleichgewicht einstellt. Bei der Auswertung der NMR-Spektren erhält man eine Aufspaltung der Resonanzsignale der Protonen des Substrats. Das gleichzeitige Vorliegen von assoziiertem und freiem Substrat hat keine weiteren Aufspaltungen zur Folge. Für die chemische Verschiebung der Protonen erhält man mittlere δ-Werte, die zwischen den Werten für die Protonen des freien Substrats und den Protonen der assoziierten Verbindung liegen.

Die R- bzw. S-Form des Substrats bilden mit dem chiralen Reagenz zwei diastereomere und daher im NMR-Spektrum unterscheidbare Assoziate. Die Intensitäten der Resonanzsignale sind ein direktes Maß für das R : S - Verhältnis eines Substrats, so daß durch Vergleich der NMR-Integrale das R : S - Verhältnis bestimmt werden kann. Die Verschiebung ist abhängig vom molaren Verhältnis

---

74) C. Jutal, in: R. E. Sievers, Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents, S. 87, Academic Press, New York - London 1973

75) W. H. Pirkle u. S. D. Beare, J. Am. Chem. Soc. 91, 5150 (1969)

Verschiebungsreagenz : Substrat; sie sollte zur Integration der Signale möglichst groß sein. Die Konzentration an Verschiebungsreagenz kann jedoch über ein bestimmtes Maß hinaus nicht erhöht werden, da die dann im Spektrum auftretenden Linienverbreiterungen eine Auswertung erschweren oder unmöglich machen. Nachdem Whitesides und Lewis [76] als erste diese Möglichkeiten in der Praxis gezeigt hatten, wurde eine Reihe von neuen chiralen Verschiebungsreagentien eingesetzt [77-83].

---

76) G. M. Whitesides u. D. W. Lewis, J. Am. Chem. Soc. 92, 6979 (1970)

77) H. L. Goering, J. N. Eikenberry u. G. S. Koermer, J. Am. Chem. Soc. 93, 5913 (1971)

78) G. M. Whitesides u. D. W. Lewis, J. Am. Chem. Soc. 93, 5914 (1971)

79) C. J. Reich, G. R. Sullivan u. H. S. Mosher, Tetrahedron Lett. 1973, 1505

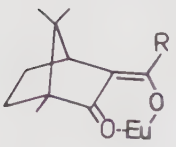
80) G. R. Sullivan, D. Ciavarella u. H. S. Mosher, J. Org. Chem. 39, 2411 (1974)

81) M. D. McCreary, D. W. Lewis, D. L. Wernick u. G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 96, 1038 (1974)

82) H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. S. Koermer u. C. J. Lattimer, J. Am. Chem. Soc. 96, 1493 (1974)

83) R. Haller u. H.-J. Bruer, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 309, 367 (1976)

Das Grundgerüst der hier zur Überprüfung verwendeten Lanthaniden-Shiftreagenzien ist gleich, die Liganden sind unterschiedlich.



$R = CF_3$ = $Eu(tfc)_3$ bzw. $Eu(facam)_3$

$R = C_3F_7$ = $Eu(hfbc)_3$

$R = C(CH_3)_3$ = $Eu(t\text{-}bhmc)_3$

Zur Anwendung kommen folgende Reagenzien:

1) Tris-[3-(trifluormethylhydroxymethylen)-(+)-camphorato]-europium(III) = $Eu(tfc)_3$, auch
Tris-[3-(trifluoracetyl)-(+)-camphorato]-europium(III) = $Eu(facam)_3$ genannt

2) Tris-[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorato]-europium(III) = $Eu(hfbc)_3$

3) Tris-[3-(tert.-butyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorato]-europium(III) = $Eu(t\text{-}bhmc)_3$

Besonders geeignet für eine direkte Auswertung der relativen Peakflächen sind scharfe, nicht koppelnde Signale, wobei für **4** jedoch nur die N-Methylgruppe in Frage kommt. Prinzipiell kommen zwar auch Signale von Protonen mit einfachen Aufspaltungsmustern in Betracht, doch sind dann zur Erreichung genügend großer Verschiebungsdifferenzen ($\Delta\Delta\delta$) meistens hohe Konzentrationen an Shiftreagenz nötig.

Bei der Zugabe von $Eu(tfc)_3$ zur Probenlösung von **4** in $CDCl_3$ fällt langsam ein unlöslicher Komplex aus, der auch beim Erwärmen nicht wieder in Lösung geht. Verwendet man $Eu(hfbc)_3$ als Shiftreagenz,

so zeigt sich bereits bei einem molaren Verhältnis von $Eu(hfbc)_3$ / **4** = 0,05 eine deutliche Verschiebungsdifferenz der möglichen Diastereomeren. Bei einer Verdoppelung des Shiftreagenzes treten bereits so große Linienverbreiterungen auf, daß eine Auswertung nicht mehr möglich ist.

Das nichtfluorierte $Eu(t\text{-}bhmc)_3$ wird vorwiegend zur Bestimmung der Diastereomerenreinheit bei relativ starken Lewis-Basen, z. B. Aminen, angewendet [84]. Störende Eigensignale des Shiftreagenzes treten bei δ = 2,26 ppm im Bereich des N-Methylsignals nicht auf. Bereits die ohne Verschiebungsreagenz in $CDCl_3$ aufgenommene Mannichbase **4** zeigt ein angespaltenes Signal für die N-Methylgruppe (Abb. 4). Da bei der Synthese sowohl die Bildung von (2S, 5R, 6R)-**4** als auch von (2S, 5R, 6S)-**4** möglich ist, sollten die entstandenen Diastereomere im ^{1}H-NMR-Spektrum einer unterschiedlichen chemischen Verschiebung unterliegen. Wertet man das Spektrum von **4** aus, so erhält man ein Verhältnis von 87 : 13 der relativen Peakflächen. Dieses Verhältnis bleibt erhalten, wenn $Eu(t\text{-}bhmc)_3$ / **4** = 0,45 (Abb. 5) und 0,55 (Abb. 6) vermessen wird. Eine klare Abgrenzung ist nur bedingt möglich, da die auftretenden Verschiebungsdifferenzen ($\Delta\Delta\delta$) nur gering sind. Legt man das bereits ursprünglich vorhandene Verhältnis von 87 : 13 zugrunde, so entspräche dies einer optischen Ausbeute des einen Diastereomeren von 74 %.

---

84) R. v. Ammon u. R. D. Fisher, Angew. Chem. 84, 737 (1972)

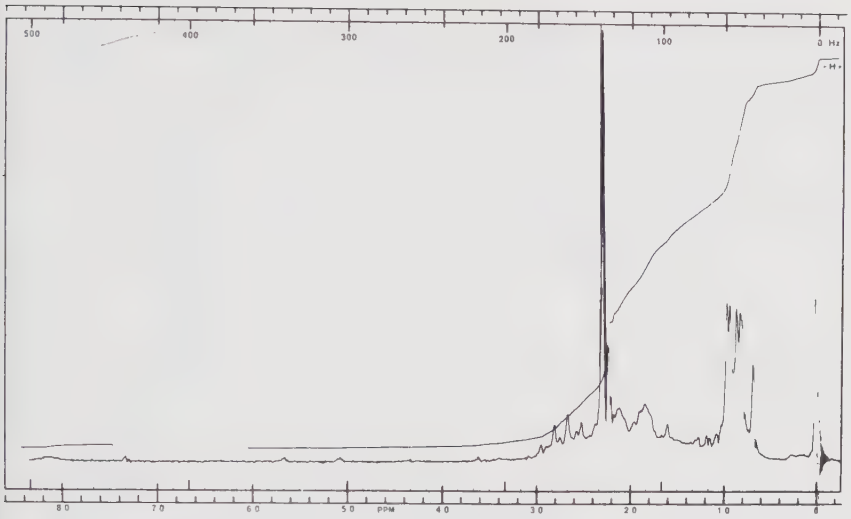


Abb. 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von **4** ($CDCl_3$) ohne Shiftreagenz

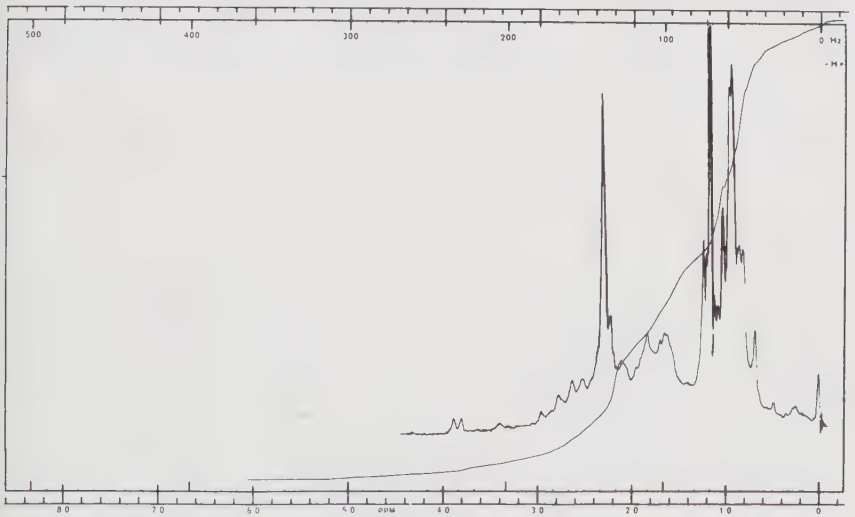


Abb. 5: ^{1}H-NMR-Spektrum von **4** ($CDCl_3$) nach Zugabe von $Eu(t\text{-}bhmc)_3$ bei einem molaren Verhältnis $Eu(t\text{-}bhmc)_3$ / **4** = 0,45

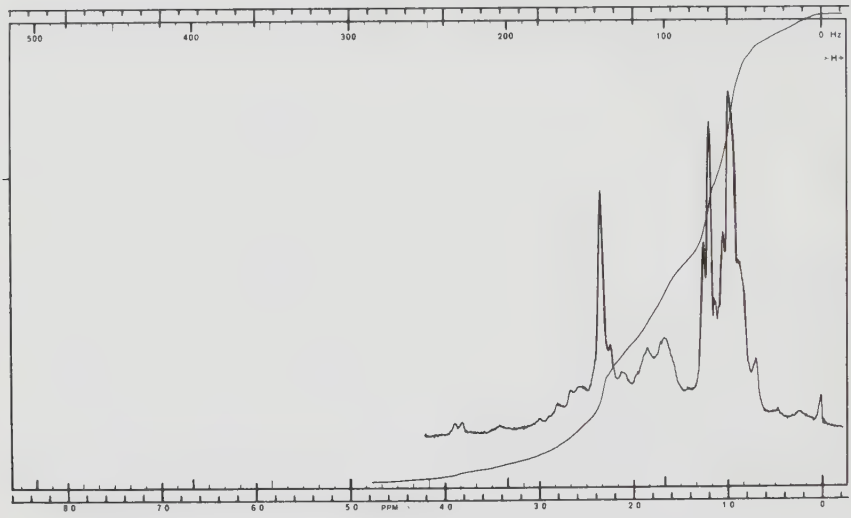
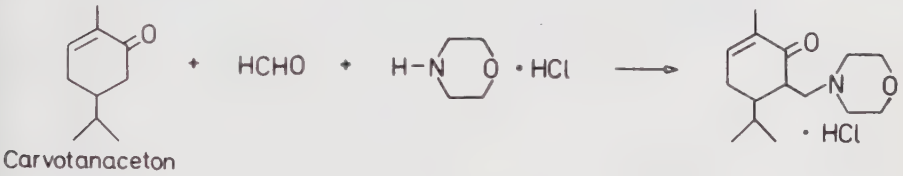


Abb. 6: ^{1}H-NMR-Spektrum von **4** ($CDCl_3$) nach Zugabe von $Eu(t\text{-bhmc})_3$ bei einem molaren Verhältnis $Eu(t\text{-bhmc})_3$ / **4** = 0,55

3.2.2. (-)-Carvon-Mannichbasen

Bisher wurde (-)-Carvon nur mit Dimethylaminhydrochlorid und Paraformaldehyd zur Mannichbase umgesetzt [42]. Dabei wurde die freie Base hergestellt, da die Autoren kein kristallines Produkt in Form eines Hydrochlorids oder Methojodids erhalten konnten. Die genannte Ausbeute (50 %) wurde berechnet, indem das nach der Synthese zurückgewonnene (-)-Carvon gewogen wurde.

Ähnliche Schwierigkeiten traten auf, als Carvotanaceton mit Morpholinhydrochlorid und Paraformaldehyd in die entsprechende Mannichbase überführt werden sollte [85].



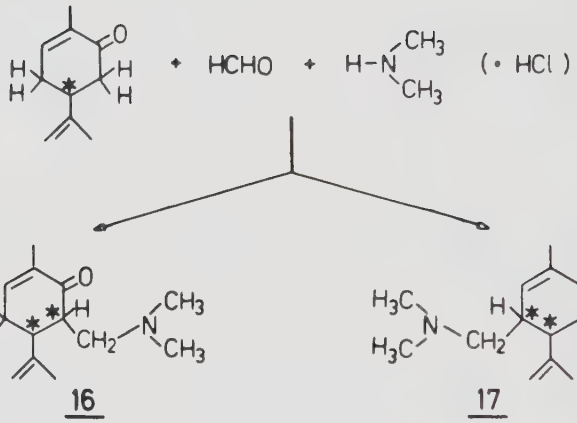
Carvotanaceton

Auch hier gestaltete sich die Gewinnung kristalliner Produkte sehr schwierig. Die versuchsweise Darstellung eines Methojodids ergab nur ein braunes Öl, das nicht auskristallisierte.

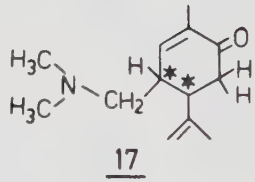
Untersuchungen zur Stereochemie einer (-)-Carvon-Mannichbase wurden bisher nicht vorgenommen. (-)-Carvon bewirkt als vinyloge Carbonylverbindung an C-6 und C-4 zwei CH-acide Protonen, die aminoalkyliert werden könnten. Es sind also 2 Strukturisomere (16 und 17) möglich, von denen jedes wieder in Stereoisomeren auftreten kann. Bei einer Mannich-Reaktion von (-)-Carvon mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid können die folgenden 4 Stereomere (16a bis 17b) erwartet werden.

---

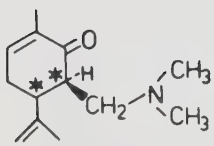
85) L. H. Briggs, N. S. Gill, F. Lions u. W. I. Taylor, J. Chem. Soc. 1949, 1098



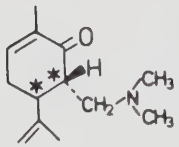
16



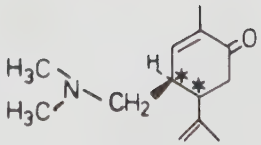
17



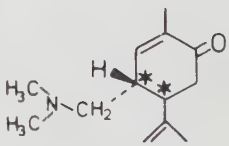
16a



16b

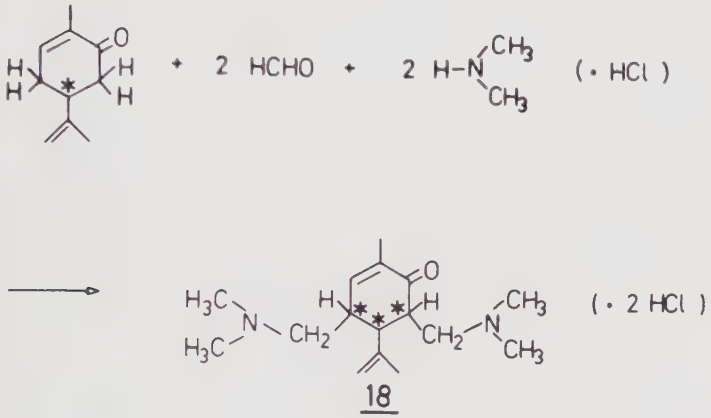


17a



17b

Außerdem wäre noch die Bildung einer Bis-Mannichbase **18** denkbar, die in mehreren Stereoisomeren auftreten kann.



18

3.2.2.1. Synthese nach Mannich

Die in Analogie zu Kap. 3.2.1.1. durchgeführten Synthesen zeigen, daß die mit zufriedenstellenden chemischen Ausbeuten erhaltenen Mannichbasen auch bei Verwendung von (-)-Carvon als CH-acider Komponente am einfachsten durch ca 30stündiges Erhitzen unter Rückfluß in Ethanol (pH 3 - 4) dargestellt werden. Die (-)-Carvon-Mannichbasen kristallisieren zum Teil nach einiger Zeit aus dem erhaltenen Reaktionsrückstand aus. Findet keine Kristallisation statt, wird in Wasser aufgenommen und nicht umgesetztes Keton mit lipophilen Lösungsmitteln entfernt. Man erhält die Hydrochloride dann aus dem Rückstand der wäßrigen Phase, der eventuell vorher zu trocknen ist.

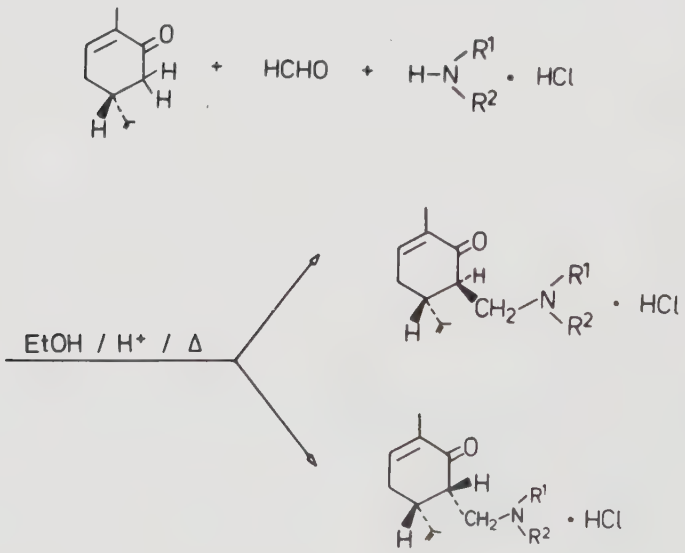
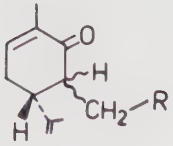


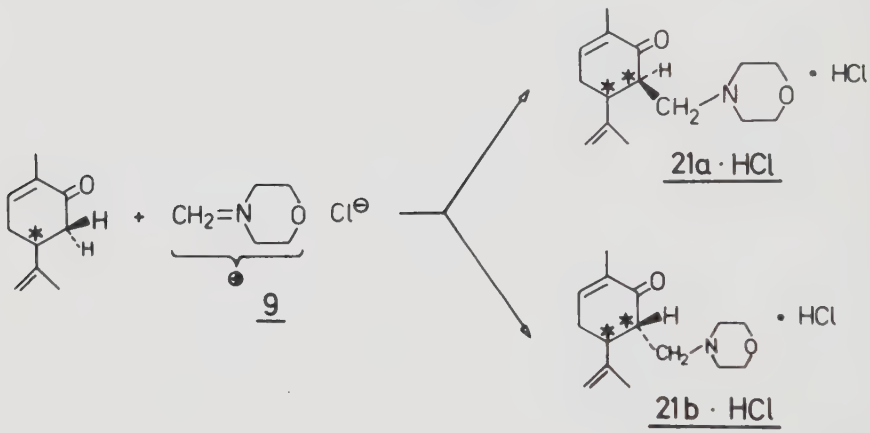
Tabelle 2



Verbindung	R		Ausbeute (%)	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ [°]	c g/100 ml in Ethanol
19	$-N(CH_3)_2$	Base	—	—	- 8,54	2,610
19 · HCl		HCl	35	110	- 1,55	2,710
20	$-N(C_2H_5)_2$	Base	—	—	- 8,67	2,710
20 · HCl		HCl	12	139	- 1,56	2,500
21		Base	—	—	- 8,39	2,635
21 · HCl		HCl	39	155	- 4,04	2,525
22		Base	—	—	- 7,96	2,475
22 · HCl		HCl	20	158	- 1,34	2,605

3.2.2.2. Synthese mit Immoniumverbindungen

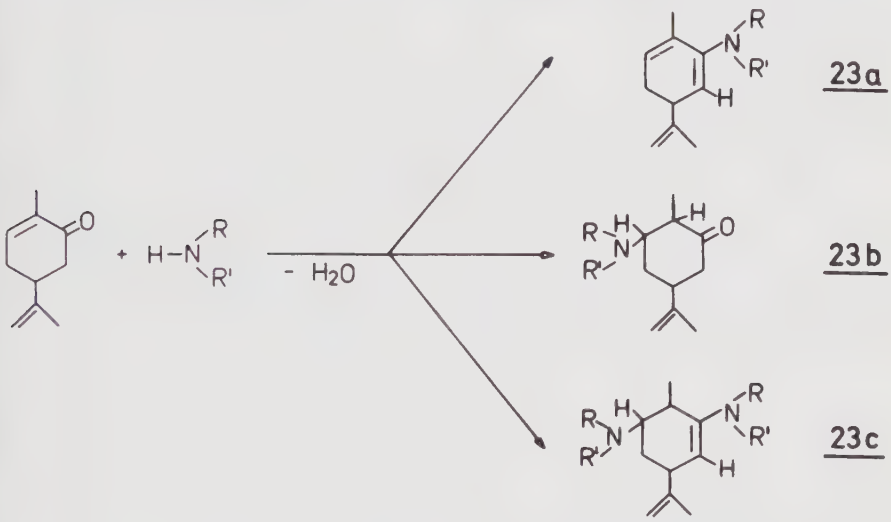
Analog zu Kap. 3.2.1.2. wird versucht, **9** mit (-)-Carvon in wasserfreiem Acetonitril umzusetzen.



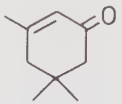
Wie bei (-)-Menthon festgestellt, kann auch hier die Ausbeute an (-)-Carvon-Mannichbase auf diese Weise nicht gegenüber der Standardmethode (Kap. 3.2.2.1.) erhöht werden.

3.2.2.3. Versuche zur Darstellung eines (-)-Carvon-Enamins

Theoretisch bietet auch (-)-Carvon die Möglichkeit der Darstellung eines Enamins **23a**, wobei jedoch Schwierigkeiten auftreten können, da das Amin auch an das α,ß-ungesättigte Carbonylsystem addiert werden kann (**23b** und **23c**).



Die in Kap. 3.2.1.3. beschriebenen Versuche werden auf (-)-Carvon angewendet. Keine der genannten Methoden führt zum Erfolg. Trotz Analogie zum Isophoron, wo die Darstellung eines Enamins [86] gelang, kann ein (-)-Carvon-Enamin auch nach mehrtägigem Erhitzen in Toluol nicht isoliert werden.



Isophoron

---

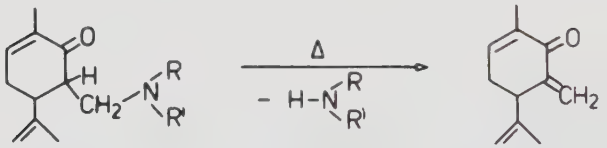
86) G. Opitz u. W. Merz, Liebigs Ann. Chem. 652, 139 (1962)

3.2.2.4. Strukturbeweis durch Umsetzung von (-)-Carvon-Mannichbasen mit Enamino-Carbonylverbindungen

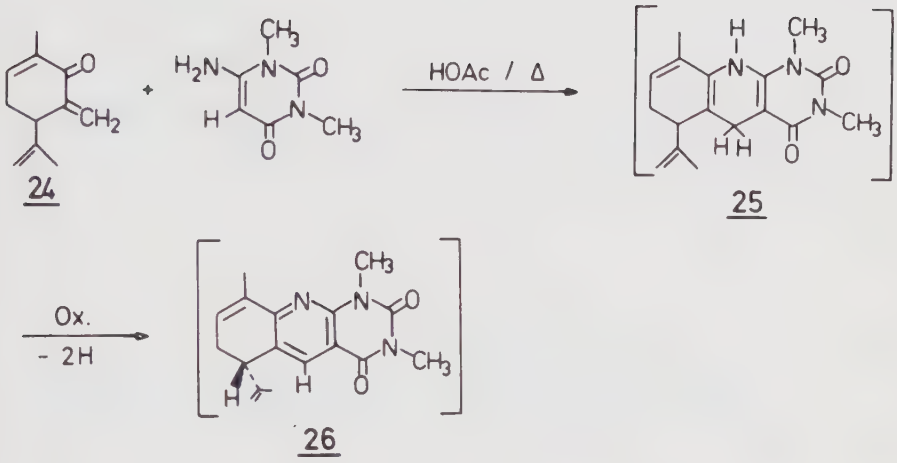
Wie im Kap. 3.2.2. ausgeführt, kann bei (-)-Carvon die Synthese von C-4- und C-6-Mannichbasen diskutiert werden. Ferner besteht noch die Möglichkeit der Darstellung von Bis-Mannichbasen; letztere können jedoch leicht aufgrund von Elementaranalysen ausgeschlossen werden.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt für die Protonen an C-4 bis C-6 und die Methylenprotonen der Seitenkette ein Multiplett bei δ = 2,3 bis 2,6 ppm, so daß eine Entscheidung zugunsten einer C-4- oder C-6-Mannichbase nicht eindeutig getroffen werden kann.

Setzt man die (-)-Carvon-Mannichbase **19** analog Kap. 3.2.1.4. mit 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil in Eisessig oder DMF um, so läßt nur die Mannichbase vom Typ **16** eine Reaktion zu einem anellierten Pyrido[2,3-d]pyrimidin zu.



16 **24**

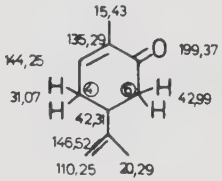


24 25 26

Das Kondensationsprodukt **26** ist nicht DC-einheitlich. Bereits während der Reaktion zeigen sich im DC 2 Flecke, die sich in der Fluoreszenz unterscheiden. Weder durch Umkristallisieren aus Methanol 80 % noch durch Dickschichtchromatographie lassen sich beide Produkte trennen. Eine spektroskopische Zuordnung ist deshalb nicht möglich.

3.2.2.5. ^{13}C-NMR-Spektrum der (-)-Carvon-Mannichbase **19**

Zur weiteren Absicherung, ob eine C-6- oder C-4-Mannichbase vorliegt, werden ^{13}C-NMR-Spektren der Mannichbase **19** und (-)-Carvon aufgenommen. Ein ^{13}C-Spektrum von (-)-Carvon ist bekannt [87]; um jedoch auch geringfügig abweichende chemische Verschiebungen, die technisch bedingt sind, auszuschließen, wird ein eigenes ^{13}C-NMR-Spektrum von (-)-Carvon aufgenommen, daß nachstehende chemische Verschiebungen zeigt ($CDCl_3$, TMS als innerer Standard = 0 ppm).



Im nichtentkoppelten Spektrum erscheinen C-6 und C-4 jeweils als Triplett, da sie mit je 2 H-Atomen koppeln.

---

87) M. Jautelat, J. B. Grutzner u. J. D. Roberts, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 65, 288 (1970)

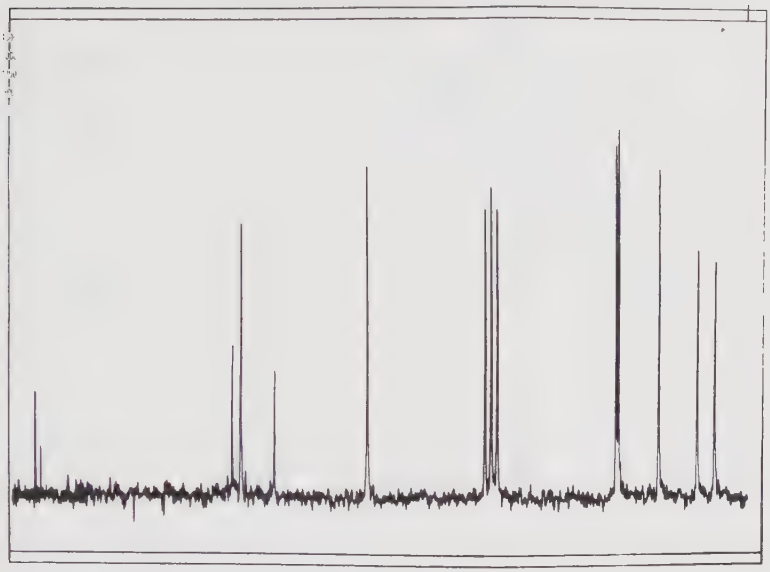
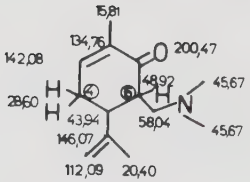


Abb. 7: entkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum von (-)-Carvon

Das ^{13}C-NMR-Spektrum von **19** zeigt nachstehende chemische Verschiebungen. Dabei tritt im nichtentkoppelten Spektrum C-4 weiterhin als Triplett auf — Kopplung mit 2 H-Atomen —, während C-6 als Dublett erscheint, da nur noch 1 H-Atom zur Kopplung zur Verfügung steht.



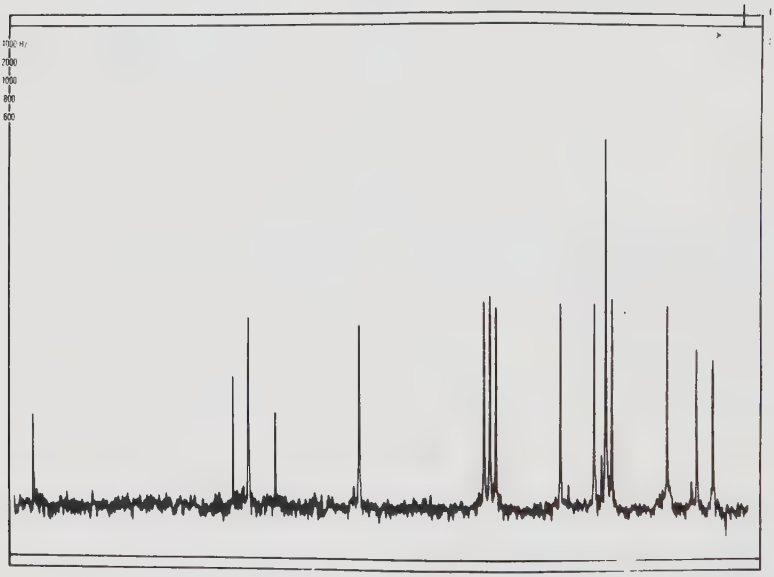


Abb. 8: entkoppeltes ^{13}C-NMR-Spektrum von **19**

Somit ist die Aminomethylierung an C-6 eindeutig bewiesen.

3.2.2.6. Versuche zur Trennung der Diastereomeren

Die im Kap. 3.2.1.6. beschriebenen Trennungsversuche für (-)-Menthon-Mannichbasen werden versuchsweise auch für die dargestellten (-)-Carvon-Mannichbasen angewendet, da die Bildung von diastereomeren Mannichbasen (vgl. Kap. 3.2.2.) anzunehmen ist. Da alle angewandten Trennungsversuche nicht zum gewünschten Erfolg führen, wird versucht, die stereochemische Zusammensetzung über Lanthaniden-Shiftreagenzien herauszufinden.

3.2.2.7. Bestimmung der Diastereomerenreinheit mit Hilfe chiraler Lanthaniden-Verschiebungsreagenzien

Die beschriebene Methode zur quantitativen Bestimmung des Diastereomerengemisches (Kap. 3.2.1.7.) wird auf die (-)-Carvon-Mannichbase **19** angewendet. Für die Auswertung eignen sich als scharfe, nicht koppelnde Signale sowohl die N-Methylgruppe bei δ = 2,20 ppm als auch die Methylprotonen des p-Menthadiengerüsts bei δ = 1,71 ppm.

Während bei der Zugabe von $Eu(tfc)_3$ zur Probenlösung von **19** in $CDCl_3$ eine unlösliche Verbindung ausfällt und somit ein Spektrum nicht aufgenommen werden kann, zeigt sich - im Gegensatz zur (-)-Menthon-Mannichbase **4** - bei Verwendung von $Eu(t\text{-}bhmc)_3$ als Shiftreagenz keine verwertbare Signalaufspaltung. Mit $Eu(hfbc)_3$ wird bei einem molaren Verhältnis $Eu(hfbc)_3$ / **19** = 0,05 eine Spaltung der Methylprotonen des p-Menthadien-Gerüsts erreicht, die eine Auswertung zuläßt (Abb. 10). Bei einem Verhältnis von 52 : 48 der relativen Peakflächen und einer chemischen Verschiebung $\Delta\Delta\delta$ = 0,13 entspricht dies einer optischen Ausbeute von 4 %.

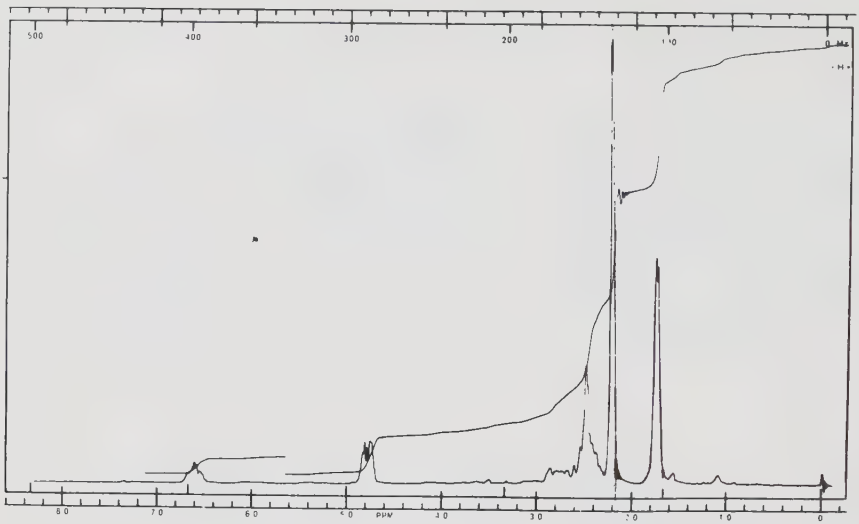


Abb. 9: ^{1}H-NMR-Spektrum von **19** ($CDCl_3$) ohne Shiftreagenz

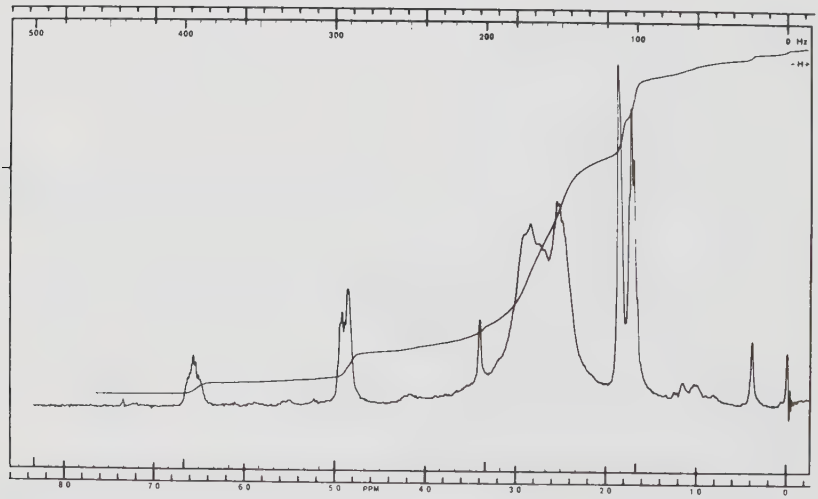


Abb. 10: ^{1}H-NMR-Spektrum von **19** ($CDCl_3$) nach Zugabe von $Eu(hfbc)_3$ bei einem molaren Verhältnis $Eu(hfbc)_3$ / **19** = 0,05

4. Enantioselektive Synthese

4.1. Asymmetrische Reduktion von Mannichbasen mit $NaBH_4$ unter Zusatz optisch aktiver Hilfsstoffe

Während die in Kap. 3 beschriebenen Mannichbasen bisher nicht auf ihre pharmakologische Aktivität geprüft worden sind, wurden die in diesem Kapitel zu behandelnden Mannichbasen bzw. die hieraus durch Reduktion darzustellenden Aminoalkohole bereits auf ihre pharmazeutische Relevanz untersucht.

Der durch Reduktion von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-1-on **27** zu 1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-1-ol **28** von verschiedenen Autoren [88-90] dargestellte Aminoalkohol **28** wurde auf potentielle antihistaminische [88] und spasmolytische [89] Wirkung und auf anticholinergische Aktivität beim Parkinsonismus [90] geprüft. Wenn auch von den genannten Autoren keine präzisen Angaben hinsichtlich der Wirkungsstärke gemacht werden, so ist den Verbindungen **27** und **28** sicherlich ein pharmakologisch interessantes Wirkungsspektrum zuzuordnen.

27 **28**

---

88) N. Singh u. S. Singh, Indian J. Chem. 5, 185 (1967); ref.: C. A. 67, 116667k (1967)

89) J. J. Denton, W. B. Neier u. V. A. Lawson, J. Am. Chem. Soc. 71, 2053 (1949)

90) O. L. Mndzhoyan, G. A. Gevorgyan, M. Z. Pakhlevanyan u. S. N. Asratyan, Arm. Khim. Zh. 22, 693 (1969); ref.: C. A. 71, 123786j (1969)

Als erste synthetisierten Mannich und Heilner [91] die Mannichbase **27**, wobei später die Aminkomponente gegen Piperidin [92] bzw. Morpholin [93] ausgetauscht wurde. Die Reduktion der Keton-Mannichbase **27** mit Hilfe verschiedener Reduktionsmittel ohne Zusatz eines optisch aktiven Hilfsstoffs führte zum racemischen Alkohol. Diesen Aminoalkoholen sind neben den schon genannten antihistaminischen und anticholinergischen Eigenschaften auch eventuelle antivirale, bakterizide und herbizide Aktivitäten [94,95] zuerkannt worden. Da die optisch aktiven Formen von anderen Aminoalkoholen größere physiologische Aktivität im Vergleich zu den Racemformen aufwiesen [96], trennten Tomina u.a. [97] den Aminoalkohol **28** in die optischen Antipoden über Diastereomere durch fraktionierte Kristallisation. Sie erhielten für die Antipoden folgende Drehwerte:

$[\alpha]_D^{23}$: + 42,1° und - 42,1° (**28** · HCl)

---

91) C. Mannich u. G. Heilner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 356 (1922)

92) C. Mannich u. D. Lammering, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3510 (1922)

93) R. H. Harradence u. F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales 72, 233 (1939); ref.: C. A. 33, 5855^5 (1939)

94) U. Takae, T. Sichesi u. T. Takakadzu, Japanese Patent No. 7921 (1959)

95) W. M. Fuchs, US Patent No. 2562488 (1951); ref.: C. A. 45, 9229 (1951)

96) P. Pratest, Farmaco, Ed. Sci. 8, 41 (1953)

97) L. D. Tomina, E. I. Klabunovskii, Y. I. Petrov, L. A. Kretova, N. I. Kholdyakov, T. A. Antonova u. E. M. Cherkasova, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 10, 2181 (1971)

Sie ermittelten über einen Vergleich von ORD-Spektren von bekannten Substanzen für das ß-Aminocarbinol **28** , daß bei einer polarimetrischen Messung in Ethanol bei negativen Drehwerten die R-Konfiguration vorliegt [98]. Die Untersuchungen von Andrisano u.a. [99] ergaben jedoch für **28** bei einem negativen Drehwert S-Konfiguration. Letztere wandten für die Bestimmung der absoluten Konfiguration die Methode nach Horeau [100] an, bei der ein Enantiomer des Alkohols mit α-Phenylbuttersäure verestert wird. Nach der empirischen Regel von Horeau soll dabei das R-Carbinol bevorzugt mit R-α-Phenylbuttersäure verestert werden und die S-Antipode der α-Phenylbuttersäure als freie Säure zurückbleiben. Aus der optischen Drehung dieser Säure soll sich die Konfiguration des Alkohols ableiten lassen. Eliel [101] betrachtet diese Bestimmungsmöglichkeit mit gewisser Skepsis, so daß die Vergleichsmethode über ORD-Spektren von Tomina u.a. wahrscheinlich zu der richtigen absoluten Konfiguration von **28** geführt hat.

---

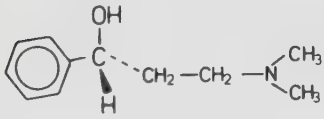
98) L. D. Tomina, E. I. Klabunovskii, Y. I. Petrov, E. D. Lubuzh u. E. M. Cherkasova, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 11, 2506 (1972)

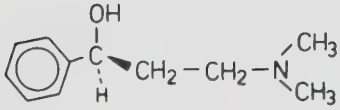
99) R. Andrisano, A. S. Angeloni u. S. Marzocchi, Tetrahedron 29, 913 (1973)

100) A. Horeau u. H. B. Kagan, Tetrahedron 20, 2431 (1964)

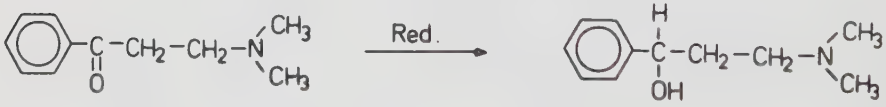
101) E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 136 u. 543

Der Aminoalkohol **28** kann somit wie folgt charakterisiert werden:

R:  $[\alpha]_D^{23}$: - 42,1° EtOH

S:  $[\alpha]_D^{23}$: + 42,1° EtOH

Die Reduktion zum racemischen Aminoalkohol wurde u. a. mit Aluminiumisopropylat, Natriumamalgam und Palladium-Tierkohle durchgeführt.



Zur asymmetrischen Reduktion wurden bisher folgende Reagenzien angewandt:

1) (+)-2-Methylbutylmagnesiumbromid und (-)-Isobornylmagnesiumchlorid (optisch aktive Grignard-Reagenzien) mit einer optischen Ausbeute zwischen 65 und 70 %

2) Lithiumaluminiumhydrid (Lithiumalanat) mit (-)-Menthol als optisch aktivem Hilfsstoff; optische Ausbeute zwischen 1,1 und 53,5 %

Als weitere Möglichkeiten bieten sich folgende Reagenzien bzw. Reaktionen an:

3) Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion mit chiralen Hilfsstoffen

4) Natriumborhydrid (Natriumboranat) und andere Borverbindungen mit Zusatz optisch aktiver Hilfsstoffe

27 28

Die unter 1) bis 3) beschriebenen Möglichkeiten haben den Nachteil, daß unter Absolutbedingungen gearbeitet werden muß. $NaBH_4$ und andere Borverbindungen haben dagegen den Vorteil, daß mit ihnen unter Normalbedingungen reduziert werden kann.

Da in unserer Arbeitsgruppe die Mannich-Reaktion zur Darstellung pharmazeutisch relevanter Verbindungen mehrfach angewendet worden ist [5-14], erscheint es sinnvoll, Mannichbasen als Ausgangsstoffe zur asymmetrischen Reduktion mit $NaBH_4$ und weiteren Borverbindungen unter Hinzufügung chiraler Hilfsstoffe einzusetzen.

Natriumborhydrid ist ein weißes hygroskopisches Salz, das in polaren Lösungsmitteln gut löslich ist. In protonenaktiven Solventien tritt in Abhängigkeit von der Protonenaktivität Zersetzung des $BH_4^{\ominus}$-Ions ein. Während in Methanol eine deutliche Wasserstoffentwicklung feststellbar ist, tritt diese in Ethanol kaum und in Isopropanol nicht mehr auf. Im sauren Milieu tritt Hydrolyse gemäß

$$BH_4^{\ominus} + H^{\oplus} + 3\,H_2O \longrightarrow H_3BO_3 + 4\,H_2$$

ein. Dieses Verhalten macht man sich zunutze, um überschüssiges $NaBH_4$ zu zersetzen. Im schwach alkalischen Milieu ist die Substanz beständig, erst im stark alkalischen Milieu tritt Zersetzung ein:

$$BH_4^{\ominus} + 8\,OH^{\ominus} \longrightarrow H_2BO_3^{\ominus} + 5\,H_2O + 8\,e^{\ominus}$$

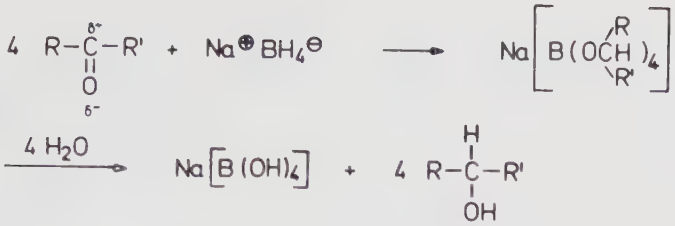
Zur Reduktion organischer Verbindungen kann $NaBH_4$ sowohl im gelösten als auch im suspendierten Zustand eingesetzt werden. Als Reaktionstemperatur wird im allgemeinen Raumtemperatur gewählt.

Der Reaktionsmechanismus der Reduktion mit komplexen Hydriden ist noch nicht bis ins Detail geklärt [102]. Ein bimolekularer nucleophiler Angriff wird als gesichert angesehen. Das Hydridanion ($BH_4^{\ominus}$) wird an das positiv geladene Kohlenstoffatom und das Kation ($Na^{\oplus}$) an das negativ geladene Sauerstoffatom der Carbonylgruppe angelagert. Der so gebildete Komplex wird durch Wasser zersetzt und ergibt den gewünschten Alkohol [103].

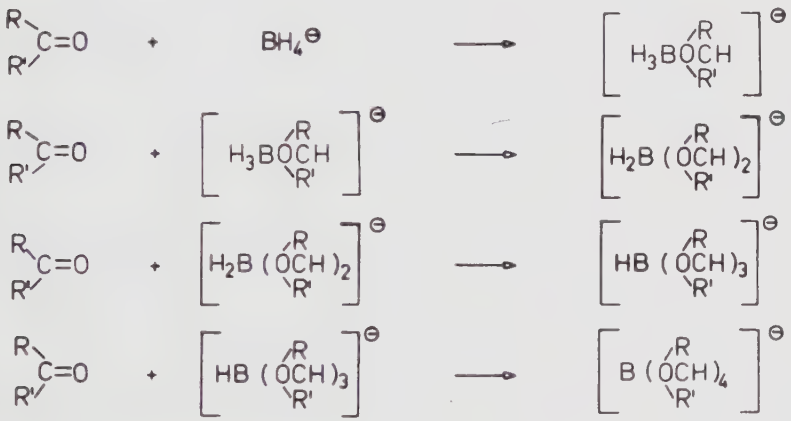
---

102) W. Büchner u. H. Niederprüm, Pure Appl. Chem. 49, 733 (1977)

103) K. J. Niehues, II. Hydridsymposium of Metallgesellschaft AG, Goslar, 1974, Abstract S. 93



Nach H. C. Brown können die einzelnen Schritte wie folgt postuliert werden:



Es ist deshalb eigentlich kaum möglich, zwischen $NaBH_4$ selbst und $NaBH_n(OR)_{4-n}$ ($n < 4$) als reduzierendem Agens zu unterscheiden, da $NaBH_4$ teilweise in $NaBH_n(OR)_{4-n}$ – besonders in Methanol und in Ethanol – überführt wird [104].

---

104) Y. Kikugawa, Chem. Pharm. Bull. 24, 1059 (1976)

Für die Reduktion bieten sich zwei Durchführungsmöglichkeiten an:

1) Zur Reduktionslösung — bestehend aus $NaBH_4$ und chiralem Hilfsstoff — wird die zu reduzierende Keton-Mannichbase **27** zugetropft. In diesem Fall spricht man von einer "normalen" Zugabemethode.
2) Zur Keton-Mannichbase **27** wird die Reduktionslösung zugegeben; man spricht von einer "inversen" Zugabemethode.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchen sind keine Unterschiede nach Methode 1) oder 2) zu beobachten. Bei allen Versuchen verlaufen die Reduktionen fast quantitativ, wie aufgrund von DC-Kontrollen festgestellt werden kann. Die einzige Ausnahme bildet eine Suspension von $NaBH_4$ in Chloroform, wo praktisch keine Reduktionswirkung festzustellen ist. Die Reduktionsdauer beläuft sich — je nach Reaktionstemperatur — auf 3 bis 6 Stunden.

Als optisch aktive Hilfsstoffe für eine asymmetrische Reduktion werden Ephedra- und China-Alkaloide sowie eine Aminosäure, ein Terpenalkohol und ein Amin verwendet.

Neben $NaBH_4$ werden als Reduktionsmittel und -variationen eingesetzt:

1) Dimethylaminboran
2) Natriumborcyanhydrid
3) Boranmethylsulfid
4) $NaBH_4$ mit Zusatz eines Kronenethers

Die größte Problematik nach beendeter Reduktion besteht in der quantitativen Abtrennung des chiralen Hilfsstoffs vom gebildeten Aminoalkohol. Über eine Salzbildung ist bei den hier verwendeten Hilfsstoffen in den meisten Fällen keine Abtrennung möglich, da dann sowohl der Hilfsstoff als auch **28** ein Salz bilden. Orientierende Versuche bestätigen, daß auf diesem Weg keine Trennung

möglich ist, und die polarimetrisch ermittelten Drehwerte größtenteils durch die Verunreinigung mit dem chiralen Hilfsstoff verursacht werden. Aus diesem Grund werden auch die in der Literatur früherer Jahrzehnte genannten asymmetrischen Synthesen heute vielfach angezweifelt, da eine Kontrolle mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie oder des ^{1}H-NMR-Spektrums nicht möglich war.

Da in der Literatur keine Angaben zu finden sind, wie die zur Anwendung kommenden optisch aktiven Hilfssubstanzen von den dargestellten Aminocarbinolen **28** abzutrennen sind, werden zahlreiche Trennversuche durchgeführt. Die Abtrennung über Dickschichtchromatographie im Laufmittelgemisch n-Butanol — Ethylacetat — Ammoniak ergibt gute Trennungen; der Nachteil besteht in der schwierigen quantitativen Entfernung des n-Butanols, so daß im ^{1}H-NMR-Spektrum immer Spuren des Eluationsmittels nachweisbar sind. Die Versuche mit dem Laufmittelgemisch Chloroform — Ammoniak ergeben gute Trennungen, die jedoch aufgrund der Nichtmischbarkeit nur über Dickschichtchromatographie möglich sind.

Wird bei Verwendung der Säulenchromatographie das Eluationsgemisch Chloroform — Triethylamin verwendet, erhält man zwar gute Trennungen, kann jedoch die erhaltenen Aminoalkohole nicht im ^{1}H-NMR-Spektrum überprüfen, da eine Entfernung des Triethylamins nicht möglich ist.

Optimale Trennungen werden erzielt, wenn als Eluationsgemisch ammoniakgesättigtes Chloroform verwendet wird. Wegen der möglichen Cancerogenität [105] wird Chloroform durch Methylenchlorid (Dichlormethan) ersetzt.

---

105) D. Henschler, Arzneim.-Forsch. 27, 1827 (1977)

Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze geschieht wie folgt: nach beendeter Reduktion wird der Ansatz im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, unter Kühlung der Überschuß an $NaBH_4$ mit Eisessig vorsichtig zersetzt, filtriert und die organische Phase zweimal mit Natronlauge 20 % und einmal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird Methylenchlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand — bestehend aus **28** und chiraler Hilfssubstanz — über Säulenchromatographie mit ammoniakgesättigtem Methylenchlorid getrennt. Die anschließende DC-Kontrolle ergibt ebenso wie die ^{1}H-NMR-Kontrolle reine Aminoalkohole **28**, die nicht mehr mit optisch aktiver Hilfssubstanz verunreinigt sind. Für die Bestimmung der optischen Drehung und somit der optischen Ausbeute wird mit methanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Um alle äußeren Einflüsse auszuschließen, wird auch ein als Racemat vorliegender Alkohol **28** über dieselbe Säule chromatographiert; dieser zeigt erwartungsgemäß auch nach dem Säulendurchgang keine optische Aktivität.

Nach den in Kap. 2.2. gegebenen Definitionen läßt sich die optische Ausbeute der durchgeführten asymmetrischen Reduktionen berechnen, da die Drehwerte der reinen Enantiomeren mit $[\alpha]_D^{23}$: - 42,1° bzw. + 42,1° (EtOH) bekannt sind.

4.1.1. Abhängigkeit der asymmetrischen Synthese von den molaren Verhältnissen der Reaktionspartner

Da bereits die Abhängigkeit der asymmetrischen Reduktion vom molaren Verhältnis Lithiumalanat / optisch aktiver Hilfsstoff bekannt ist [99], erscheint es sinnvoll, die Abhängigkeit der asymmetrischen Synthese vom molaren Verhältnis $NaBH_4$ / chiraler Hilfsstoff zu überprüfen.

Zu diesem Zweck wird **27** in Methanol mit (-)-Ephedrin reduziert, wobei der Anteil von (-)-Ephedrin von 0,02 molar über 0,04 molar auf 0,06 molar bei konstanter $NaBH_4$-Zugabe erhöht wird. Es zeigt sich folgende Abhängigkeit (Reaktionstemperatur: 20° C):

Tabelle 3

(-)-Ephedrin [Mol]	$[\alpha]_D^{23}$ [°]	c [g/100 ml] in EtOH	Konfiguration	optische Ausbeute (%)
0,02	- 0,82	6,75	R	1,95
0,04	- 1,09	5,43	R	2,59
0,06	- 1,24	5,26	R	2,95

Auch wenn es sich nicht um eine lineare Abhängigkeit handelt, so ist doch eine deutliche Änderung der optischen Ausbeute feststellbar.

4.1.2. Abhängigkeit vom Lösungsmittel

In zahlreichen Veröffentlichungen [106-111] wird auf die Abhängigkeit einer asymmetrischen Reduktion mit $NaBH_4$ von der Art des verwendeten Lösungsmittels hingewiesen. Dabei traten nicht nur Schwankungen bei der optischen Ausbeute bei chemisch grundsätzlich unterschiedlichen Lösungsmitteln (z.B. Methanol und Acetonitril) auf, sondern auch bei chemisch sehr ähnlichen (z.B. verschiedene Alkohole: Methanol — Isopropanol).

Es wird deshalb in einer Versuchsreihe untersucht, welche Auswirkungen die Änderung des Lösungsmittels auf die optische Ausbeute hat. Die Ergebnisse können der Tabelle 4 entnommen werden. Auch bei diesen Versuchen zeigt sich eine zusätzliche Abhängigkeit vom molaren Verhältnis $NaBH_4$ / (-)-Ephedrin (Reaktionstemperatur: 20° C).

---

106) D. J. Cram u. F. D. Greene, J. Am. Chem. Soc. 75, 6005 (1953)
107) H. C. Brown, E. J. Mead u. B. C. Subra Rao, J. Am. Chem. Soc. 77, 6209 (1955)
108) A. H. Beckett, N. J. Harper, A. D. J. Balon u. T. H. E. Watts, Tetrahedron 6, 319 (1959)
109) M. G. Combe u. H. B. Henbest, Tetrahedron Lett. 1961, 404
110) H. Haubenstock u. E. L. Eliel, J. Am. Chem. Soc. 84, 2368 (1962)
111) H. K. Müller, E. Müller u. H. Baborowski, J. Prakt. Chem. 313, 1 (1971)

Tabelle 4

Lösungsmittel	(-)-Ephedrin [Mol]	$[\alpha]_D^{23}$ [°]	c [g/100 ml] in EtOH	Konfiguration	optische Ausbeute (%)
Isopropanol	0,02	- 1,38	5,23	R	3,28
	0,04	- 1,89	4,93	R	4,49
Monoglyme	0,02	- 0,40	5,04	R	0,94
Acetonitril	0,02	- 0,31	5,09	R	0,75
	0,04	- 0,36	5,02	R	0,85
tert. Butanol	0,02	- 0,31	2,58	R	0,74
	0,04	- 0,39	2,59	R	0,92

4.1.3. Abhängigkeit von der Temperatur

Bei Lithiumalanat ist eine Abhängigkeit der asymmetrischen Reduktion von der Reaktionstemperatur bekannt [112,113], wobei die asymmetrische Synthese bei tieferen Temperaturen zu höheren optischen Ausbeuten führte. Deshalb wird **27** zum Aminocarbinol **28** mit (-)-Ephedrin in zwei verschiedenen Lösungsmitteln (tert. Butanol und Methanol/NaOH) und verschiedenen Temperaturen (von + 60° C bis - 30° C) reduziert. Der Zusatz von einigen Tropfen konzentrierter Natronlauge zu Methanol erfolgt, um eine Zersetzung von $NaBH_4$ zu vermeiden.

Bei der Verwendung von tert. Butanol zeigt sich folgende Abhängigkeit:

Tabelle 5

Reduktions-temperatur [°C]	$[\alpha]_D^{23}$ [°]	c [g/100 ml] in EtOH	Konfi-guration	optische Ausbeute (%)
20	- 0,31	2,58	R	0,74
60	- 0,18	5,02	R	0,43

112) I. Jacquet u. J. P. Vigneron, Tetrahedron Lett. 24, 2065 (1974)

113) G. Haffer, U. Eder, G. Sauer u. R. Wiechert, Chem. Ber. 108, 2665 (1975)

Für die Reduktion bei tiefen Temperaturen werden zwei verschiedene Arbeitsmethoden gewählt:

1) Die Reduktionsmischung – bestehend aus $NaBH_4$, einigen Tropfen konzentrierter Natronlauge und (-)-Ephedrin in Methanol – wird 2 Stunden lang intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Mischung auf die in Tabelle 6 jeweils angegebene Temperatur abgekühlt und die Keton-Mannichbase **27** bei dieser Temperatur zugetropft.

2) Die Reduktionsmischung wird von vornherein auf die in Tabelle 7 angegebene Temperatur abgekühlt und 2 Stunden lang intensiv gerührt. Anschließend wird die Keton-Mannichbase **27** bei dieser Temperatur zugetropft.

Tabelle 6 (Methode 1)

Reaktionstemperatur [°C]	$[\alpha]_D^{23}$ [°]	c [g/100 ml] in EtOH	Konfiguration	optische Ausbeute (%)
0	- 0,94	2,67	R	2,24
- 10	- 0,72	2,64	R	1,71
- 20	- 0,19	2,65	R	0,45
- 30	0	2,54	-	0

Tabelle 7 (Methode 2)

Reaktions-temperatur [°C]	$[\alpha]_D^{23}$ [°]	c [g/100 ml] in EtOH	Konfi-guration	optische Ausbeute (%)
0	- 0,83	2,77	R	1,97
- 10	- 0,78	2,68	R	1,86
- 20	- 0,15	2,62	R	0,36
- 30	0	2,95	-	0

Die nach der Methode 1 erzielte optische Ausbeute ist etwas besser als die nach Weg 2 erzielte. Da sowohl bei erhöhter Temperatur (Tabelle 5) als auch bei tiefer Temperatur (Tabellen 6 und 7) die optische Ausbeute geringer wird, erscheint die asymmetrische Reduktion der Keton-Mannichbase 27 bei Raumtemperatur am günstigsten.

4.1.4. Abhängigkeit vom chiralen Hilfsstoff

In einer weiteren Reihe wird die Abhängigkeit der asymmetrischen Synthese von dem jeweils verwendeten chiralen Hilfsstoff untersucht. Dabei werden Unterschiede sowohl hinsichtlich der optischen Ausbeute als auch der absoluten Konfiguration von **28** festgestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefaßt (Reaktionstemperatur: 20° C, molares Verhältnis $NaBH_4$ / chiraler Hilfsstoff konstant).

Bis auf (-)-Menthol werden alle optisch aktiven Hilfsstoffe nach der beschriebenen säulenchromatographischen Methode mit ammoniakgesättigtem Methylenchlorid (Kap. 4.1.) abgetrennt. Neben der Kontrolle mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Spektren werden DC-Kontrollen durchgeführt, wobei die Alkaloide mit dem Sprühreagenz nach Dragendorff und die Aminosäuren mit Ninhydrin-Sprühreagenz detektiert werden. (-)-Menthol wird mit Methylenchlorid aus der wäßrigen Phase des HCl-Salzes des Aminoalkohols **28** extrahiert. Die auffallend geringe optische Ausbeute bei Verwendung von (-)-Menthol als chiraler Hilfssubstanz steht in Einklang mit Versuchen von Landor u.a. [114,115], die feststellten, daß die Reduktion von Methyl-t-butylketon mit Lithiumalanat und (-)-Menthol keine asymmetrische Synthese darstellte. Červinka u.a. [116] erreichten bei der Reduktion von Acetophenon mit $LiAlH_4$ und Chinin eine optische Ausbeute von 9 %, die jedoch bei der Verwendung von $NaBH_4$ anstelle von $LiAlH_4$ auf 0,3 % sank. Wie der Tabelle 8 entnommen werden kann, ergibt Chinin auch bei der Reduktion der Keton-Mannichbase **27** nur eine mäßige optische Ausbeute.

---

114) S. R. Landor, B. J. Miller u. A. R. Tatchell, Proc. Chem. Soc. London 1964, 227

115) S. R. Landor, B. J. Miller u. A. R. Tatchell, J. Chem. Soc. (C) 1966, 1822

116) O. Červinka u. O. Bělovský, Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 3897 (1967)

Tabelle 8

chiraler Hilfsstoff	Lösungsmittel	$[\alpha]_D^{23}$ [°]	c [g/100 ml] in EtOH	Konfiguration	optische Ausbeute (%)
(-)-Ephedrin	Isopropanol	- 1,38	5,23	R	3,28
(+)-Ephedrin	Isopropanol	+ 1,24	2,50	S	2,95
(-)-ψ-Ephedrin	Isopropanol	- 0,80	5,13	R	1,90
(+)-ψ-Ephedrin	Isopropanol	+ 1,12	2,68	S	2,66
(-)-Menthol	Isopropanol	+ 0,12	2,54	S	0,28
Chinin	Isopropanol	+ 0,27	2,57	S	0,65
Chinidin	Isopropanol	- 1,51	2,65	R	3,59
Cinchonin	Isopropanol	+ 0,77	2,60	S	1,83
	MeOH/NaOH	+ 0,69	5,20	S	1,64
Cinchonidin	Isopropanol	- 1,28	2,58	R	3,04
	MeOH/NaOH	- 0,56	4,32	R	1,32
L(+)-Alanin	Isopropanol	0	2,57	-	0
	MeOH/NaOH	0	2,57	-	0
D(-)-Alanin	Isopropanol	0	2,58	-	0
	MeOH/NaOH	0	2,67	-	0
D-Penicillamin	Isopropanol	0	2,50	-	0
	MeOH/NaOH	0	2,66	-	0

4.2. Versuch der asymmetrischen Reduktion mit Dimethylaminboran und Chinin

Als Vorteil gegenüber $NaBH_4$ bietet Dimethylaminboran eine bessere Löslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln sowohl hydrophiler als lipophiler Struktur. Es ist beständiger gegen Hydrolyse und weit weniger säureempfindlich. Vom Standpunkt des Reaktionsvermögens stellt Dimethylaminboran einen Übergang zwischen dem elektrophilen Diboran und den nucleophilen komplexen Borhydriden dar [117].

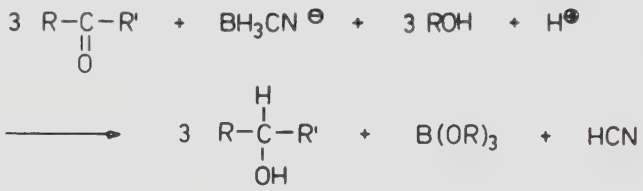
Wird **27** mit Dimethylaminboran und Chinin bei Raumtemperatur in Isopropanol oder in Methanol zu **28** reduziert, so verlängert sich die Reduktionszeit — gegenüber $NaBH_4$ mit maximal 6 Stunden — auf 2 bis 4 Tage. Erst dann ist die Reduktion quantitativ verlaufen. Nach dem Aufarbeiten der Reaktionsansätze zeigt der Aminoalkohol **28** keine optische Aktivität, d.h. **27** wurde nur zum Racemat reduziert.

---

117) Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 4. Aufl. 1974, Band 8, S. 650

4.3. Versuch der asymmetrischen Reduktion mit $NaBH_3CN$ und (-)-Ephedrin

Natriumborcyanhydrid ($NaBH_3CN$) ist als selektives und mildes Reduktionsmittel bekannt [118-120]. Die Reduktionswirkung hängt vom pH-Wert des Milieus ab, in dem reduziert werden soll. Bei pH 7 zeigt sich keine Reduktionswirkung, erst bei pH 3 werden z. B. Ketone quantitativ reduziert. Da die Reaktion $H^{\oplus}$-Ionen verbraucht, muß entweder abgepuffert werden oder der pH-Wert unter Zugabe von methanolischer Salzsäure eingestellt werden.



Zur Reduktion der Keton-Mannichbase **27** wird bei Raumtemperatur mit $NaBH_3CN$ in Methanol bei pH 3 gearbeitet, wobei der pH-Wert durch methanolische Salzsäure einzustellen und über ein pH-Meter zu kontrollieren ist. Optisch aktive Hilfssubstanz ist (-)-Ephedrin.

---

118) R. F. Borch, M. D. Bernstein u. H. D. Durst, J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971)

119) M.-H. Boutigue, R. Jacquesy u. M. H. Normant, C. R. Acad. Sci., Ser. C. 276, 437 (1973)

120) C. F. Lane, Aldrichimica Acta 8, 3 (1975)

Der erhaltene Aminoalkohol **28** zeigt folgende Werte:

Tabelle 9

$[\alpha]_D^{23}$	c [g/100 ml] in EtOH	Konfiguration	optische Ausbeute (%)
- 0,82	2,58	R	1,94

4.4. Versuch der asymmetrischen Reduktion mit Boranmethylsulfid und (-)-Ephedrin

In mehreren Veröffentlichungen [121-123] wird auf die Reduktionseigenschaften von Boranmethylsulfid (BMS) $H_3C{-}S(CH_3)\cdot BH_3$ eingegangen. Der Nachteil von BMS besteht in der schlechten Handhabung, da im Gegensatz zu den anderen verwendeten Borverbindungen starke Geruchsbelästigungen auftreten. Der Vorteil liegt in der Reduktionsmöglichkeit in lipophilen Lösungsmitteln, da sich BMS in aprotischen Solventien gut handhaben läßt. In Alkohol zersetzt sich BMS spontan unter Wasserstoffentwicklung. Brown und Mandal [124] deuten an, daß es sich bei BMS um ein mögliches selektives Reduktionsmittel handeln könnte.

Wenn man versucht, **27** mit BMS und (-)-Ephedrin zu **28** in Methylenchlorid zu reduzieren, so erhält man auch mit einem großen Überschuß an BMS kein erkennbares Produkt **28** . Wahrscheinlich ist eine Reduktion nur unter Absolutbedingungen möglich [121].

---

121) C. F. Lane, H. L. Myatt, J. Daniels u. H. B. Hopps, J. Org. Chem. 39, 3052 (1974)

122) C. F. Lane, Aldrichimica Acta 8, 20 (1975)

123) C. F. Lane, Aldrichimica Acta 10, 41 (1977)

124) H. C. Brown u. A. K. Mandal, Synthesis 1978, 146

4.5. Asymmetrische Reduktion mit $NaBH_4$ und (-)-Ephedrin unter Zusatz eines Kronenethers

Nach den in der Literatur vorliegenden Zusammenfassungen [125-128] scheinen die mit Kronenethern durchgeführten Reaktionen in vielen Fällen zu besseren Ergebnissen zu führen. Als Kronenether werden Verbindungen bezeichnet, die aus cyclisch angeordneten, neutralen Ethylenglykolether-Einheiten bestehen. Diese sind in der Lage, mit Alkali- und Erdalkalimetallsalzen stabile, kristalline, stöchiometrisch zusammengesetzte Komplexe zu bilden. Die Größe der Metallionen ist wichtig für die Wahl des richtigen Kronenethers. Bei der Verwendung von $NaBH_4$ bietet sich [15]Krone-5 an, da der Hohlraum des Ethers einen Durchmesser von 0,17 - 0,22 nm (= 1,7 - 2,2 Å) aufweist und somit genügend Platz für das $Na^{\oplus}$-Ion mit einem Durchmesser von 0,19 nm (= 1,9 Å) hat.

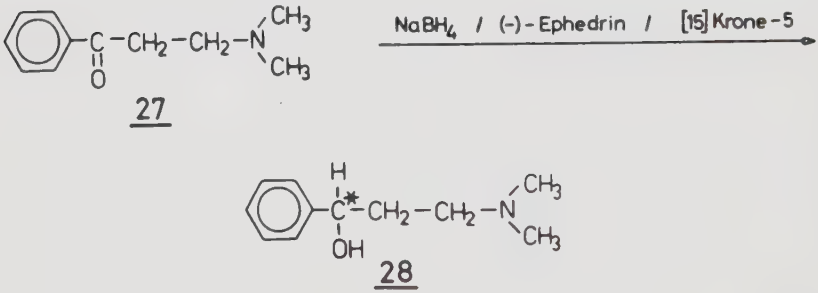
[15]Krone-5

---

125) G. W. Gockel u. H. D. Durst, Aldrichimica Acta 9, 3 (1976)
126) F. Vögtle u. E. Weber, Kontakte (Merck) 1977, 11
127) F. Vögtle u. E. Weber, Kontakte (Merck) 1977, 16
128) E. Weber u. F. Vögtle, Kontakte (Merck) 1977, 36

Wird $NaBH_4$ in einem organischen Lösungsmittel bei gleichzeitiger Anwesenheit von [15]Krone-5 gelöst, so enthält eine solche "organische Salzlösung" durch die abschirmende Wirkung des Komplexliganden vom Kation ($Na^{\oplus}$) getrennte, weitgehend unsolvatisierte und daher chemisch sehr reaktionsfreudige, sogenannte "nackte" Anionen ($BH_4^{\ominus}$). Zur Reduktionsdurchführung kann es einerseits erforderlich sein, den Kronenetherkomplex in stöchiometrischen Mengen zuzusetzen, andererseits können auch katalytische Mengen ausreichen [129].

Zur asymmetrischen Reduktion von **27** zu **28** wird [15]Krone-5 in katalytischen Mengen eingesetzt.



27

28

---

129) T. Matsuda u. K. Koida, Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 2259 (1973)

Es stellt sich bei der anschließenden Abtrennung von (-)-Ephedrin als chiraler Hilfssubstanz heraus, daß sich [15]Krone-5 mit ammoniakgesättigtem Methylenchlorid als Eluationsmittel genauso wirkungsvoll abtrennen läßt wie (-)-Ephedrin. Das erhaltene ß-Aminocarbinol zeigt folgende Daten (Tabelle 10):

Tabelle 10

Kronenether	$[\alpha]_D^{23}$	c [g/100 ml] in EtOH	Konfiguration	optische Ausbeute (%)
[15] Krone-5	- 3,10	2,59	R	7,35

Die Verwendung von [15]Krone-5 als Komplexbildner erweist sich also als vorteilhaft, da die optische Ausbeute von **28** bei der Reduktion mit dem "nackten" $BH_4^{\ominus}$-Ion und (-)-Ephedrin gesteigert werden kann.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der asymmetrischen Synthese von Terpenketon-Mannichbasen und der asymmetrischen Reduktion einer Keton-Mannichbase.

Die wesentlichen Ergebnisse sind:

1. Bei der Umsetzung der Terpenketone (-)-Menthon und (-)-Carvon zu Mannichbasen entstehen Diastereomere, wobei die optische Ausbeute über Lanthaniden-Shiftreagenzien bestimmbar ist.
2. Die Synthese von (-)-Menthon- und (-)-Carvon-Mannichbasen ist mit Immoniumverbindungen möglich; die chemische Ausbeute kann damit jedoch nicht optimiert werden.
3. Die Darstellung der Enamine von (-)-Menthon und (-)-Carvon ist aus sterischen Gründen nicht möglich.
4. (-)-Menthon- und (-)-Carvon-Mannichbasen lassen sich mit Enaminocarbonyl-Verbindungen zu Pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4-dionen umsetzen, wodurch eine Strukturaufklärung möglich ist.
5. Mit ^{13}C-NMR-Spektren läßt sich die Struktur von (-)-Menthon- und (-)-Carvon-Mannichbasen aufklären, wobei die Bildung von C-6-Mannichbasen nachweisbar ist.
6. Die asymmetrische Reduktion von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-1-on mit verschiedenen Borverbindungen und chiralen Hilfsreagenzien führt zu (1R)-(-)- und (1S)-(+)-1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-1-ol, wobei die optischen Ausbeuten in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen zwischen 0 und 7,35 % schwanken. Die Verwendung eines Kronenethers erweist sich für die asymmetrische Reduktion unter den angegebenen Bedingungen als vorteilhaft.

6. Beschreibung der Versuche

Allgemeine Bemerkungen

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktapparat nach Linström ermittelt und sind unkorrigiert angegeben.

Die ^{1}H-NMR-Spektren wurden mit dem Varian-Spektrometer "T 60" aufgenommen. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan (δ_{TMS} = 0,00 ppm). Als Lösungsmittel wurden D_2O und $CDCl_3$ verwendet. Es bedeuten: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett und m: Multiplett.

Die ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit dem Varian-Spektrometer "CFT 20" aufgenommen. Als Referenz-Substanz diente $CDCl_3$ = 81,00 ppm.

Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektrometer "IR 20A" aufgenommen. Die Substanzen wurden als KBr-Preßlinge vermessen.

Die Massenspektren wurden mit dem AEI-Massenspektrometer "MS 9" aufgenommen.

Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor Dr. F. und E. Pascher, Bonn, ausgeführt.

Die optischen Drehwerte wurden im Perkin-Elmer-Polarimeter "241" in einer 1-dm-Mikroküvette 1 ml ermittelt.

Zur Herstellung der Dünnschichtchromatogramme dienten selbstgestrichene Platten mit einer 0,25 mm dicken Schicht von Kieselgel MN / P UV_{254}, gipshaltig, der Firma Macherey, Nagel & Co.

Die Dickschichtplatten wurden mit dem gleichen Sorptionsmittel im Verhältnis 120 g Kieselgel zu 180 ml Wasser für 5 Platten zu 20 x 20 cm hergestellt.

Zur Detektion dienten UV-Licht (254 und 350 nm),
Dragendorff's Reagenz und Ninhydrin-Reagenz.
Dragendorff's Reagenz: 1,02 g Wismutoxidnitrat in 12 ml Eisessig und 48 ml Wasser werden mit 24,0 g Kaliumjodid in 60 ml Wasser gemischt.
Ninhydrin-Reagenz: 0,3 g Ninhydrin werden in 100 ml n-Butanol und 3 ml Eisessig gelöst.

Bei der Säulenchromatographie diente Kieselgel "Merck 60", Korngröße 0,063 - 0,200 mm, als stationäre Phase. Die Trennungen wurden im Verhältnis Reaktionsprodukt : Säulenmaterial = 1 : 100 durchgeführt.

Als Laufmittel für die Schichtchromatographie und als Eluationsmittel für die Säulenchromatographie dienten folgende Mischungen (Angaben in ml):

a) Methanol : Ammoniak 25 % = 100,0 : 1,5 [49)]

b) Toluol : Essigsäureethylester = 70,0 : 30,0

c) ammoniakgesättigtes Methylenchlorid (frisch hergestellt):
Methylenchlorid wird mit Ammoniak 25 % intensiv geschüttelt; verwendet wird die untere organische Phase

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Verbindungen neu hergestellt und untersucht: 4-7, 15, 19-22 und 28

(2S,5R)-(-)-6-Dimethylaminomethyl-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on-hydrochlorid **4 · HCl**

1,63 g Dimethylamin-Hydrochlorid (0,02 Mol) und 1,80 g Paraformaldehyd (0,06 Mol) werden nach Zusatz von 3 - 5 Tropfen konzentrierter Salzsäure in 15 ml Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Zu dieser Mischung läßt man langsam 3,09 g (-)-Menthon [= (2S,5R)-(-)-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on] (0,02 Mol) in 5 ml Ethanol zutropfen. Nach ca 30 Stunden Reaktionszeit wird i. Vak. eingeengt, der erhaltene ölige Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid oder Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird i. Vak. eingeengt, der so gewonnene Rückstand in abs. Ethanol aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen des Lösungsmittels wird zur Kristallisation gebracht und aus Aceton : Ethanol = 4: 1 umkristallisiert.

Ausbeute: 1,64 g (33 % d. Th.)

Schmp.: 153° (Aceton / Ethanol)

Farblose Kristalle; leicht löslich in Wasser, Methanol und Ethanol, schwer löslich in Aceton und Chloroform, unlöslich in Diethylether.

$C_{13}H_{26}NOCl$ (247,81) Ber.: C 63,01 H 10,58 N 5,65
Gef.: C 62,91 H 10,58 N 5,66

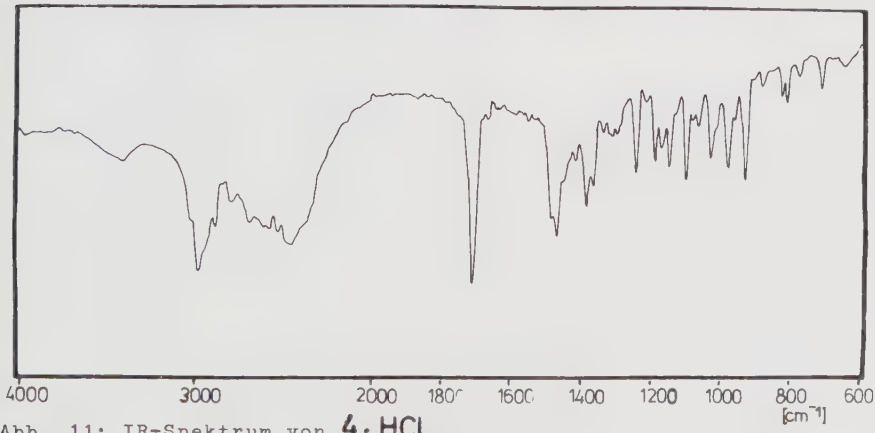


Abb. 11: IR-Spektrum von **4 · HCl**

IR-Spektrum: CH_2 bzw. CH_3: 2980 - 2860 cm^{-1}, $NH^{\oplus}$: 2460 cm^{-1}, C=O: 1710 cm^{-1}

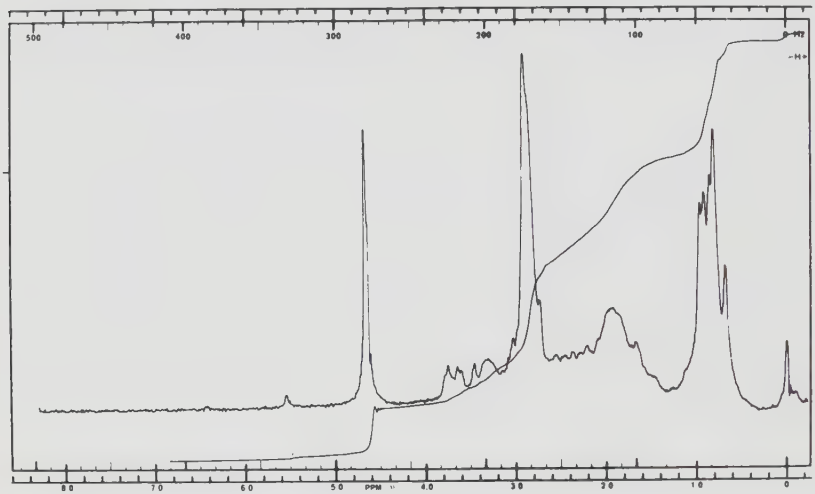


Abb. 12: ^{1}H-NMR-Spektrum von **4 · HCl**

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O):

δ (ppm) =	3,1 - 3,8	m	3 aliphatische Protonen
	2,9	s	6 aliphatische Protonen N-CH_3
	1,2 - 2,6	m	7 aliphatische Protonen
	0,6 - 1,0	m	9 aliphatische Protonen (p-Menthan-Gerüst)

(2S,5R)-(-)-6-Dimethylaminomethyl-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on **4**

Die wäßrige Phase von 0,8 g **4·HCl** wird unter Kühlung mit einigen Tropfen konzentrierter Natronlauge versetzt. Die abgeschiedene Base wird in Methylenchlorid aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen der organischen Phase verbleibt ein gelbliches Öl, das nicht kristallisiert.

Ausbeute: 0,7 g (87,5 % d. Th.)

Die Substanz zersetzt sich beim Aufbewahren bei Raumtemperatur.

Leicht löslich in chlorierten Kohlenwasserstoffen, Diethylether, Aceton, Methanol und Ethanol, unlöslich in Wasser.

(2S,5R)-(-)-6-Diethylaminomethyl-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on-hydrochlorid **5·HCl**

Darstellung analog **4·HCl** aus 2,19 g Diethylamin-hydrochlorid (0,02 Mol), 1,80 g Paraformaldehyd (0,06 Mol) und 3,09 g (-)-Menthon (0,02 Mol).

Ausbeute: 1,38 g (25 % d. Th.)

Schmp.: 139° (Aceton / Ethanol)

Löslichkeit wie bei **4·HCl** .

$C_{15}H_{30}NOCl$ (275,91) Ber.: C 65,29 H 10,98
Gef.: C 66,09 H 10,98

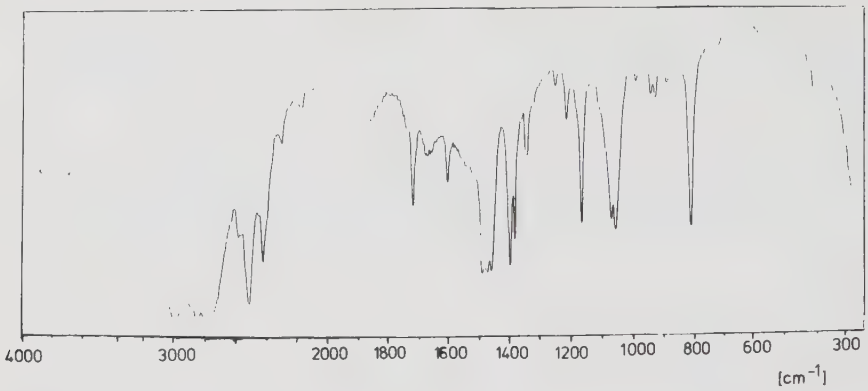


Abb. 13: IR-Spektrum von **5 · HCl**

IR-Spektrum: CH_2 bzw. CH_3: 2980 - 2780 cm^{-1}, $NH^{\oplus}$: 2480 cm^{-1}, C=O: 1715 cm^{-1}

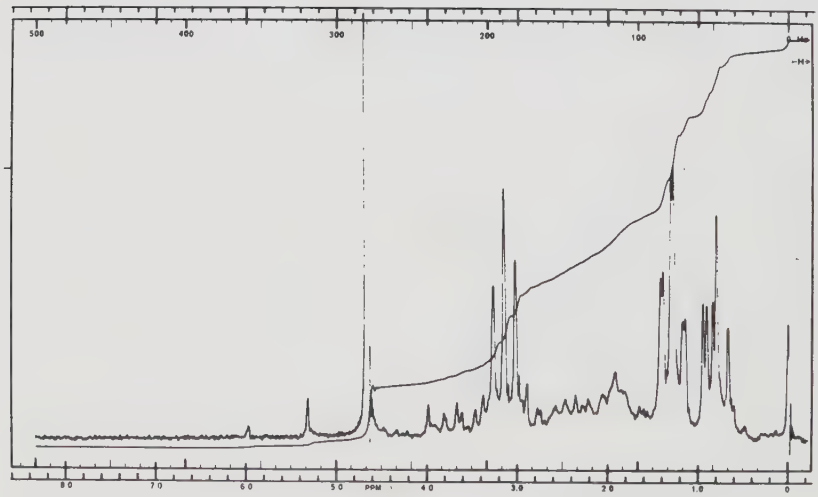


Abb. 14: ^{1}H-NMR-Spektrum von **5 · HCl**

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O):

δ (ppm) =	3,15	t	4 aliphatische Protonen N-CH_2 (Diethylamin)
	1,0 - 2,8	m	19 aliphatische Protonen
	0,8	q	6 aliphatische Protonen -CH_3 (Diethylamin)

(2S,5R)-(-)-6-Diethylaminomethyl-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on **5**

0,8 g **5·HCl** wird analog **4** zur Base freigesetzt.

Ausbeute: 0,65 g (81,3 % d. Th.)

Löslichkeit und Haltbarkeit wie bei **4** .

(2S,5R)-(-)-6-Morpholinomethyl-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on-hydrochlorid **6·HCl**

Darstellung analog **4·HCl** aus 2,47 g Morpholin-hydrochlorid (0,02 Mol), 1,80 g Paraformaldehyd (0,06 Mol) und 3,09 g (-)-Menthon (0,02 Mol).

Ausbeute: 2,03 g (35 % d. Th.)

Schmp.: 139° (Aceton / Ethanol)

Löslichkeit wie bei **4·HCl** .

$C_{15}H_{28}NO_2Cl$ (289,89) Ber.: C 62,16 H 9,74
Gef.: C 61,60 H 9,70

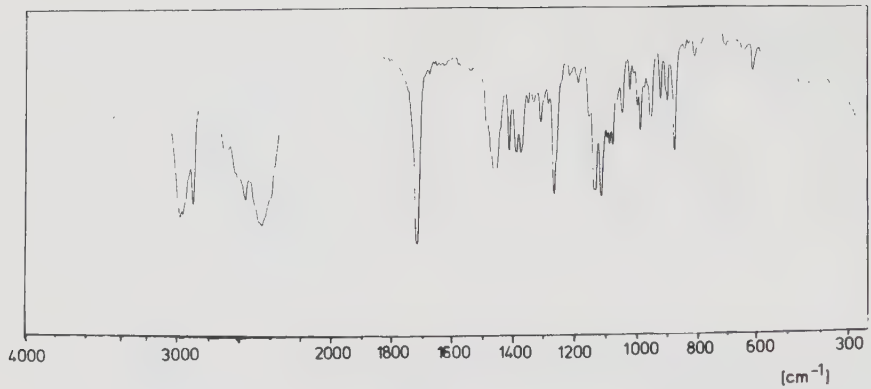


Abb. 15: IR-Spektrum von **6 · HCl**

IR-Spektrum: CH_2 bzw. CH_3: 2960 - 2860 cm^{-1}, $NH^{\oplus}$: 2440 cm^{-1}, C=O: 1710 cm^{-1}

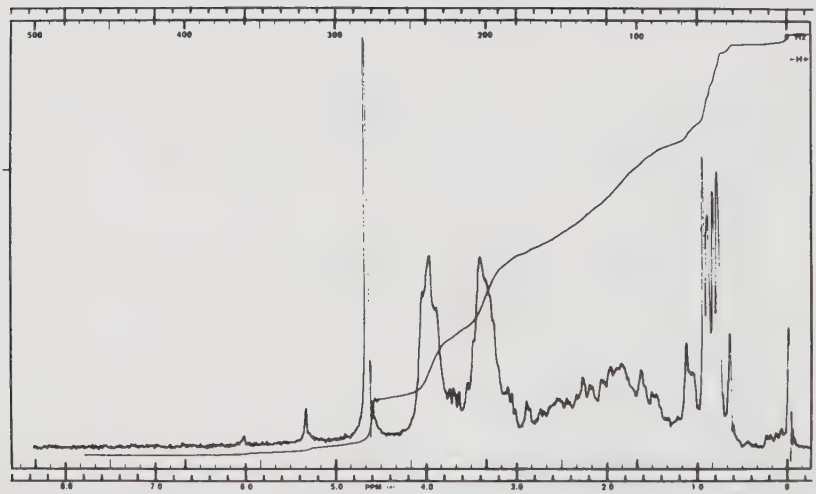


Abb. 16: ^{1}H-NMR-Spektrum von **6 · HCl**

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O):

δ (ppm) =	3,9	q	4 aliphatische Protonen $O-CH_2$ (Morpholin)
	3,4	q	4 aliphatische Protonen $N-CH_2$ (Morpholin)
	1,1 - 2,8	m	10 aliphatische Protonen
	0,6 - 1,0	m	9 aliphatische Protonen (p-Menthan-Gerüst)

(2S,5R)-(-)-6-Morpholinomethyl-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on **6**

0,8 g **6 · HCl** wird analog **4** zur Base freigesetzt.

Ausbeute: 0,68 g (85 % d. Th.)

Löslichkeit und Haltbarkeit wie bei **4** .

(2S,5R)-(-)-6-Piperidinomethyl-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on-hydrochlorid **7·HCl**

Darstellung analog **4·HCl** aus 2,43 g Piperidin-hydrochlorid (0,02 Mol), 1,80 g Paraformaldehyd (0,06 Mol) und 3,09 g (-)-Menthon (0,02 Mol).

Ausbeute: 1,33 g (23 % d. Th.)

Schmp.: 167° (Aceton / Ethanol)

Löslichkeit wie bei **4·HCl** .

$C_{16}H_{30}NOCl$ (287,92) Ber.: C 66,74 H 10,52
Gef.: C 66,50 H 10,41

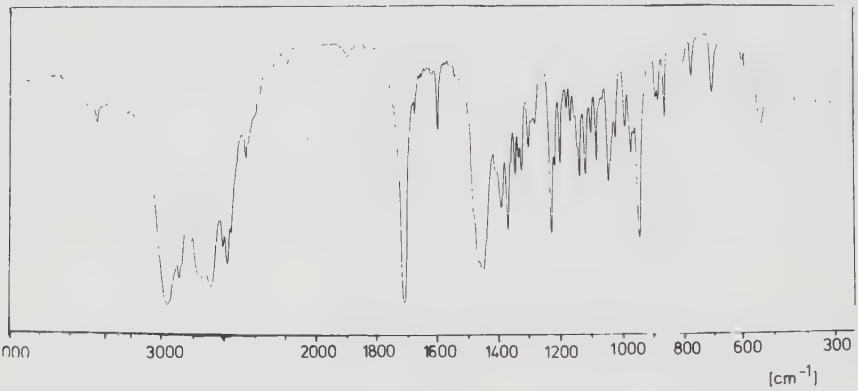


Abb. 17: IR-Spektrum von **7·HCl**

IR-Spektrum: CH_2 bzw. CH_3: 2960 - 2660 cm^{-1}, $NH^{\oplus}$: 2550 cm^{-1}, C=O: 1710 cm^{-1}

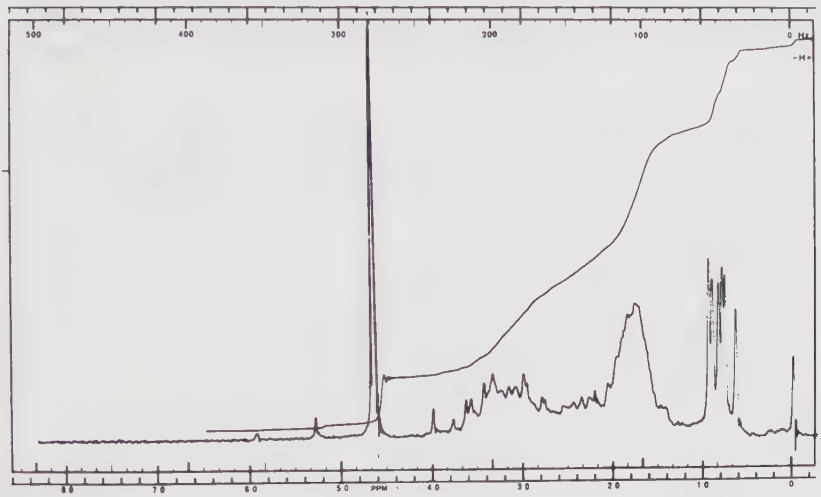


Abb. 18: ^{1}H-NMR-Spektrum von **7 · HCl**

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O):

δ (ppm) =	1,3 - 3,7	m	20 aliphatische Protonen
	0,6 - 1,0	m	9 aliphatische Protonen (p-Menthan-Gerüst)

(2S,5R)-(-)-6-Piperidinomethyl-5-methyl-2-(1-methylethyl)-cyclohexan-1-on **7**

0,8 g **7·HCl** wird analog **4** zur Base freigesetzt.

Ausbeute: 0,74 g (92,5 % d. Th.)

Löslichkeit und Haltbarkeit wie bei **4** .

(6R,9S)-(-)-1,3,6-Trimethyl-9-(1-methylethyl)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-pyrimido[4,5-b]chinolin-2,4-dion **15**

0,21 g **4** (0,001 Mol) und 0,16 g 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil [= 4-Amino-1,2,3,6-tetrahydro-1,3- dimethyl-2,6-dioxo-pyrimidin] (0,001 Mol) werden 7 Stunden lang in 10 ml Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. wird dickschicht-chromatographisch getrennt.

Gelbliches Öl; leicht löslich in chlorierten Kohlenwasserstoffen, schwer löslich in Methanol und Ethanol, unlöslich in Wasser.

Die Substanz zersetzt sich bei Raumtemperatur.

$C_{17}H_{23}N_3O_2$ (301,42)

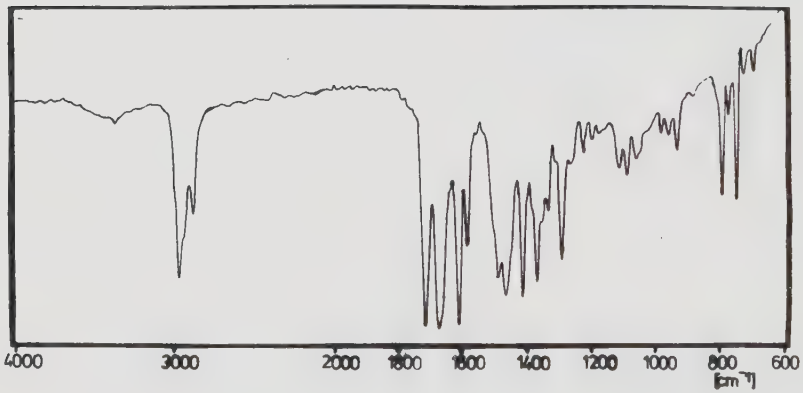


Abb. 19: IR-Spektrum von **15**

IR-Spektrum: CH_2 bzw. CH_3: 2960 - 2880 cm^{-1},
C=O: 1705 und 1660 cm^{-1}

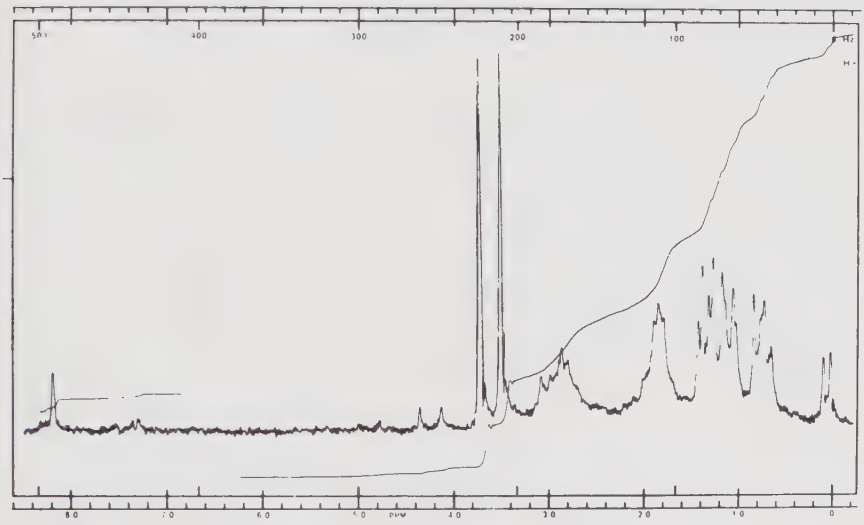


Abb. 20: ^{1}H-NMR-Spektrum von **15**

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ (ppm) =	8,26	s	1 Pyridinproton
	3,66	s	3 aliphatische Protonen $N-CH_3$
	3,50	s	3 aliphatische Protonen $N-CH_3$
	0,6 - 3,2	m	16 aliphatische Protonen

Die Darstellung der (-)-Carvon-Mannichbasen **19·HCl** - **22·HCl** erfolgt analog **4·HCl** .

(5R)-(-)-6-Dimethylaminomethyl-2-methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on-hydrochlorid **19·HCl**

1,63 g Dimethylamin-hydrochlorid (0,02 Mol), 1,80 g Paraformaldehyd (0,06 Mol) und 3,01 g (-)-Carvon [= (5R)-(-)-2-Methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on] (0,02 Mol) werden analog **4·HCl** umgesetzt.

Ausbeute: 1,71 g (35 % d. Th.)

Schmp.: 110° (Aceton / Ethanol)

Löslichkeit wie bei **4·HCl** .

$C_{13}H_{22}NOCl$ (243,81) Ber.: C 64,04 H 9,11 N 5,75
Gef.: C 64,14 H 9,22 N 5,64

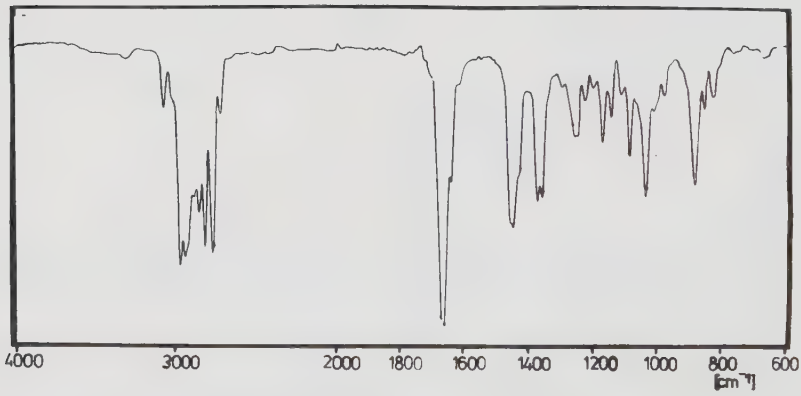


Abb. 21: IR-Spektrum von **19·HCl**

IR-Spektrum: CH_2 bzw. CH_3 und $NH^{\oplus}$: 2980 - 2760 cm^{-1},
C=O: 1675 cm^{-1}

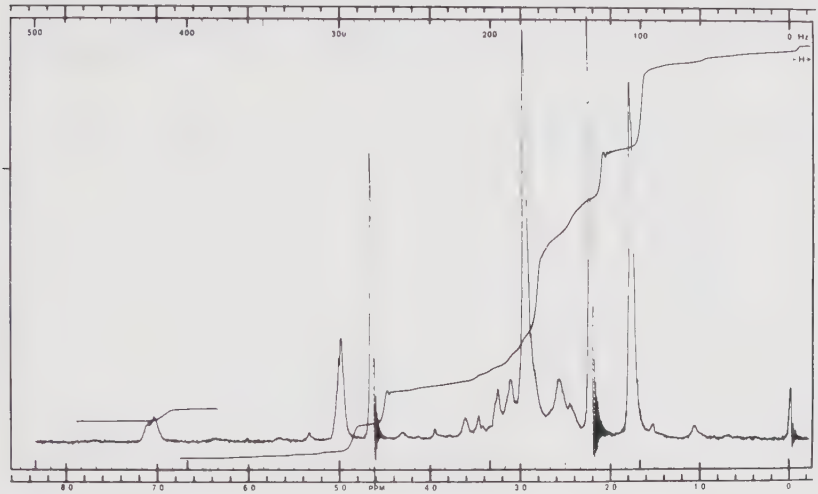


Abb. 22: ^{1}H-NMR-Spektrum von **19 · HCl**

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O):

δ (ppm) =	7,07	m	1 Methinproton
	4,97	s	2 Methylenprotonen
	2,4 - 3,6	m	6 aliphatische Protonen
	2,23	s	6 aliphatische Protonen $N\text{-}CH_3$
	1,76	s	6 aliphatische Protonen $\text{-}CH_3$ (p-Menthadien-Gerüst)

(5R)-(-)-6-Dimethylaminomethyl-2-methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on **19**

0,8 g **19 · HCl** wird analog **4** zur Base freigesetzt.

Ausbeute: 0,65 g (81,3 % d. Th.)

Löslichkeit und Haltbarkeit wie bei **4** .

(5R)-(-)-6-Diethylaminomethyl-2-methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on-hydrochlorid **20 · HCl**

Darstellung analog **4 · HCl** aus 2,19 g Diethylamin-hydrochlorid (0,02 Mol), 1,80 g Paraformaldehyd (0,06 Mol) und 3,01 g (-)-Carvon (0,02 Mol).

Ausbeute: 0,66 g (12 % d. Th.)

Schmp.: 139° (Aceton / Ethanol)

Löslichkeit wie bei **4 · HCl** .

$C_{15}H_{26}NOCl$ (271,87) Ber.: C 66,26 H 9,66
Gef.: C 65,57 H 9,56

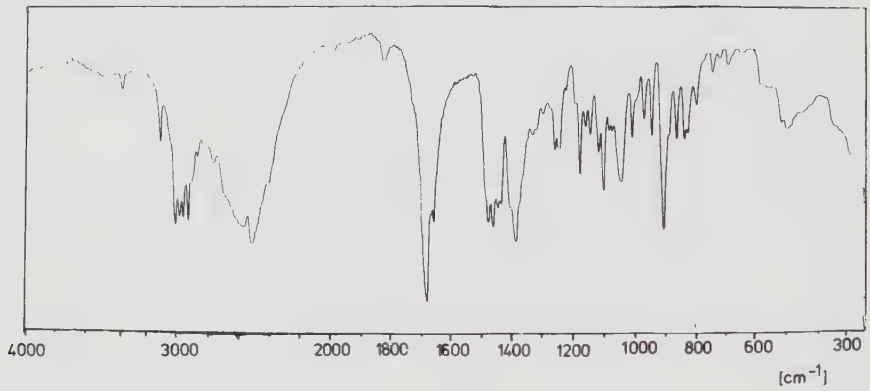


Abb. 23: IR-Spektrum von **20 · HCl**

IR-Spektrum: CH_2 bzw. CH_3: 2980 - 2800 cm^{-1}, $NH^{\oplus}$: 2480 cm^{-1}, C=O: 1670 cm^{-1}

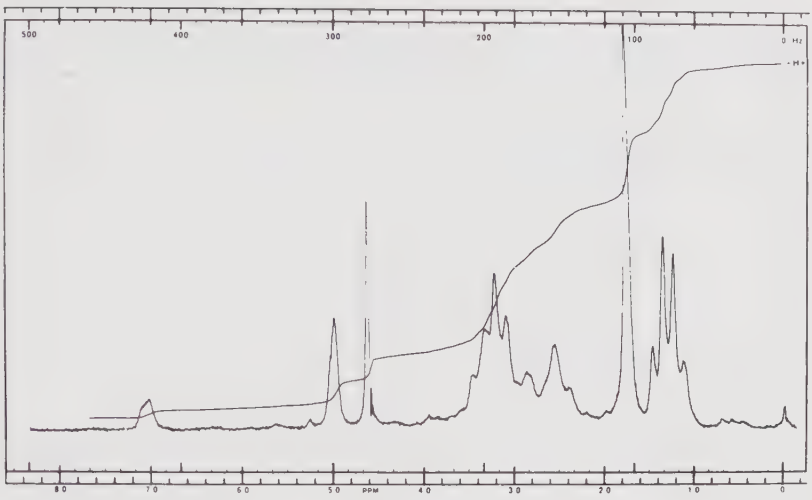


Abb. 24: ^{1}H-NMR-Spektrum von **20·HCl**

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O):

δ (ppm) =	7,05	m	1 Methinproton
	4,97	s	2 Methylenprotonen
	2,3 - 3,6	m	10 aliphatische Protonen
	1,74	s	6 aliphatische Protonen (p-Menthadien-Gerüst)
	1,3	t	6 aliphatische Protonen (Diethylamin)

(5R)-(-)-6-Diethylaminomethyl-2-methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on **20**

0,8 g **20·HCl** wird analog **4** zur Base freigesetzt.

Ausbeute: 0,72 g (90 % d. Th.)

Löslichkeit und Haltbarkeit wie bei **4** .

(5R)-(-)-6-Morpholinomethyl-2-methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on-hydrochlorid **21·HCl**

Darstellung analog **4·HCl** aus 2,47 g Morpholin-hydrochlorid (0,02 Mol), 1,80 g Paraformaldehyd (0,06 Mol) und 3,01 g (-)-Carvon (0,02 Mol).

Ausbeute: 2,23 g (39 % d. Th.)

Schmp.: 155° (Aceton / Ethanol)

Löslichkeit wie bei **4·HCl** .

$C_{15}H_{24}NO_2Cl$ (285,85) Ber.: C 63,02 H 8,48
Gef.: C 62,82 H 8,40

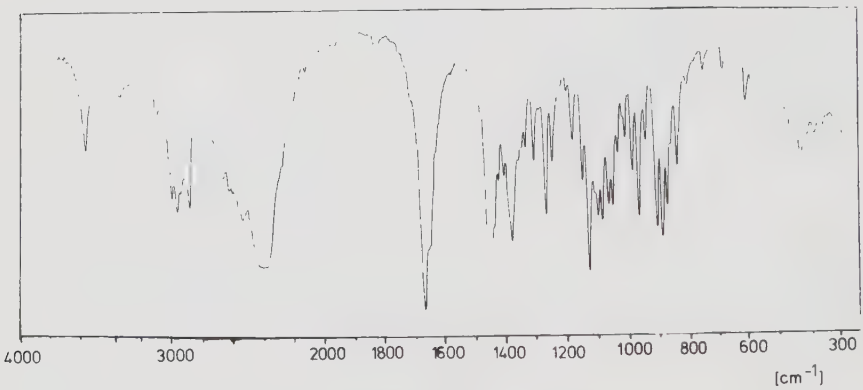


Abb. 25: IR-Spektrum von **21·HCl**

IR-Spektrum: CH_2 bzw. CH_3: 2980 - 2860 cm^{-1}, $NH^{\oplus}$: 2400 cm^{-1}, C=O: 1670 cm^{-1}

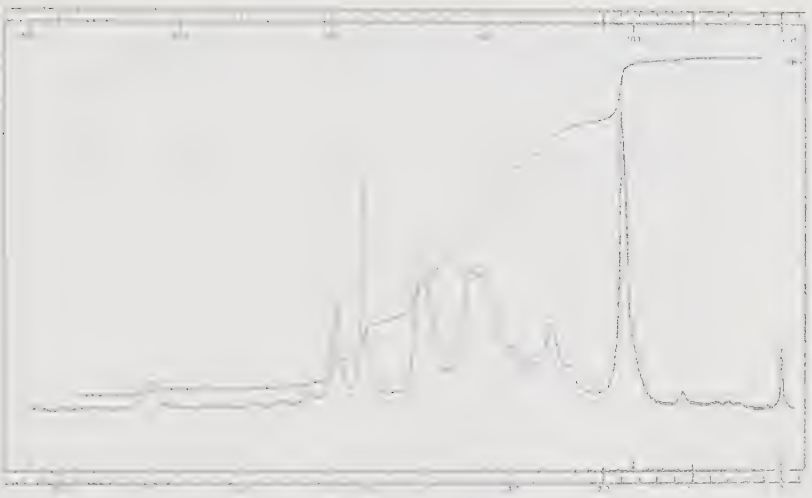


Abb. 26: ^{1}H-NMR-Spektrum von 21·HCl

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O):

δ (ppm) =	7,05	m	1 Methinproton
	4,97	s	2 Methylenprotonen
	2,3 - 4,2	m	14 aliphatische Protonen
	1,76	s	6 aliphatische Protonen $-CH_3$ (p-Menthadien-Gerüst)

(-R)-(-)-6-Morpholinomethyl-2-methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on 21

0,8 g 21·HCl wird analog 4 zur Base freigesetzt.

Ausbeute: 0,75 g (93,8 % d. Th.)

Löslichkeit und Haltbarkeit wie bei 4 .

(5R)-(-)-6-Piperidinomethyl-2-methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on-hydrochlorid **22 · HCl**

Darstellung analog **4 · HCl** aus 2,43 g Piperidin-hydrochlorid (0,02 Mol), 1,80 g Paraformaldehyd (0,06 Mol) und 3,01 g (-)-Carvon (0,02 Mol).

Ausbeute: 1,14 g (20 % d. Th.)

Schmp.: 158° (Aceton / Ethanol)

Löslichkeit wie bei **4 · HCl** .

$C_{16}H_{26}NOCl$ (283,88) Ber.: C 67,69 H 9,25
Gef.: C 67,42 H 9,20

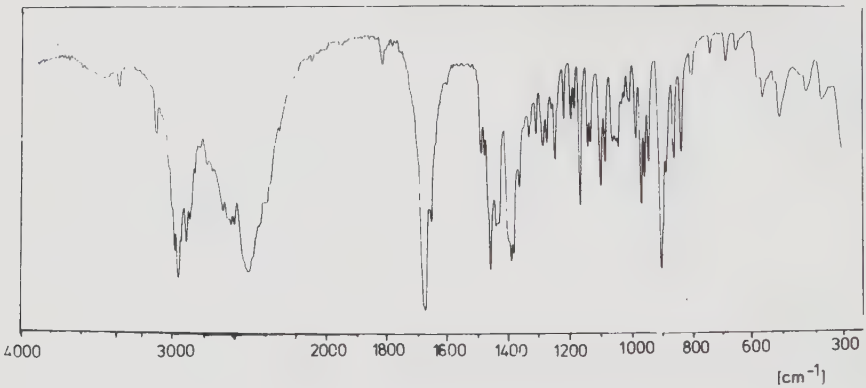


Abb. 27: IR-Spektrum von **22 · HCl**

IR-Spektrum: CH_2 bzw. CH_3: 2960 - 2900 cm^{-1}, $NH^{\oplus}$: 2500 cm^{-1}, C=O: 1675 cm^{-1}

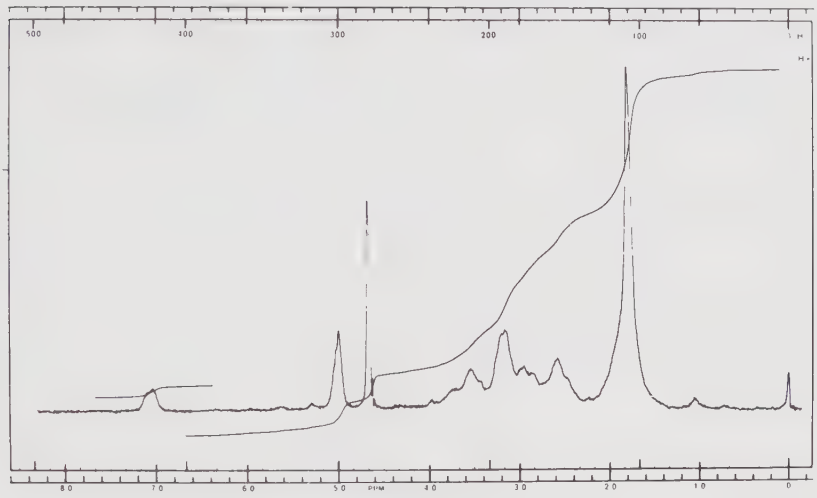


Abb. 28: ^{1}H-NMR-Spektrum von **22 · HCl**

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O):

δ (ppm) =	7,05	m	1 Methinproton
	5,00	s	2 Methylenprotonen
	1,5 - 3,7	m	22 aliphatische Protonen

(5R)-(-)-6-Piperidinomethyl-2-methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on **22**

0,8 g **22·HCl** wird analog **4** zur Base freigesetzt.

Ausbeute: 0,64 g (80 % d. Th.)

Löslichkeit und Haltbarkeit wie bei **4** .

Umsetzung von **19** mit 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil

0,21 g **19** (0,001 Mol) und 0,16 g 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil (0,001 Mol) werden analog **15** umgesetzt.

Da sich die bei der Umsetzung bildenden 2 Substanzen nicht getrennt isolieren lassen, werden Spektren aufgenommen, die eine Mischung von beiden Substanzen enthalten. Im IR-Spektrum sind die charakteristischen Carbonylbanden erkennbar. Im ^{1}H-NMR-Spektrum sind das Pyridinproton, ein Methin- und zwei Methylenprotonen zu sehen. Ferner treten zwei N-CH_3-Gruppen auf.

1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-1-on-hydrochlorid **27·HCl**

Darstellung erfolgt analog Literaturvorschrift [48] aus 24,47 g Dimethylamin-hydrochlorid (0,3 Mol), 27,0 g Paraformaldehyd (0,9 Mol) und 36,05 g Acetophenon (0,3 Mol).

Ausbeute: 61,2 g (95,5 % d. Th.)

Schmp.: 155° (Aceton / Ethanol) Schmp.: 156° [48]

1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-1-on **27**

50,0 g **27·HCl** wird analog **4** zur Base freigesetzt.

Ausbeute: 44,7 g (89,4 % d. Th.)

Blaßgelbe Flüssigkeit; gut löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln.

(1R)-(-)-1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-1-ol-hydrochlorid
R(-)-28 · HCl

(1S)-(+)-1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-1-ol-hydrochlorid
S(+)-28 · HCl

Reduktion mit Natriumborhydrid

Arbeitsmethode 1 ("normale" Zugabemethode)

Zur Reduktionsmischung von 1,14 g $NaBH_4$ (0,03 Mol), chiralem Hilfsstoff (0,01 Mol) und 3 Tropfen konzentrierter Natronlauge in 10 ml Lösungsmittel wird unter ständigem Rühren eine Lösung von 1,77 g **27** (0,01 Mol) langsam zugetropft.

Arbeitsmethode 2 ("inverse" Zugabemethode)

Zu einer Lösung von 1,77 g **27** (0,01 Mol) in 5 ml Lösungsmittel wird die Reduktionsmischung – bestehend aus 1,14 g $NaBH_4$ (0,03 Mol), chiralem Hilfsstoff (0,01 Mol) und 3 Tropfen konzentrierter Natronlauge in 10 ml Lösungsmittel – unter ständigem Rühren langsam zugegeben.

Die nach Methode 1 oder 2 erhaltenen Ansätze werden i. Vak. eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen, unter Eis-Kochsalz-Kühlung der Überschuß an $NaBH_4$ durch vorsichtiges Zutropfen von ca 2 ml Eisessig zersetzt, filtriert und die organische Phase zweimal mit je 10 ml Natronlauge 20 % und einmal mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird i. Vak. eingeengt und säulenchromatographisch (ammoniakgesättigtes Methylenchlorid) getrennt.

Die sauber erhaltene Fraktion von **28** wird eingeengt und **28** unter Kühlung mit methanolischer HCl 25 % in das Hydrochlorid überführt.

Reduktion mit Dimethylaminboran

Es wird analog der Methode 1 gearbeitet, wobei als Reduktionsmittel 1,77 g Dimethylaminboran (0,03 Mol) eingesetzt wird.

Reduktion mit Natriumborcyanhydrid

Analog der Methode 1 wird – ohne Zusatz von Natronlauge – als Reduktionsmittel 1,89 g $NaBH_3CN$ (0,03 Mol) verwendet. Durch Zugabe von einigen Tropfen methanolischer HCl 25 % wird ein pH-Wert von 3,00 eingestellt.

Reduktionsversuche mit Boranmethylsulfid (BMS)

Analog den Methoden 1 und 2 wird mit 4,56 g BMS (0,06 Mol) in Methylenchlorid versucht, 27 zu 28 zu reduzieren.

Reduktion mit $NaBH_4$ und [15]Krone-5

Analog der Methode 1 wird unter Zusatz von 2,20 g [15]Krone-5 (0,01 Mol) reduziert.

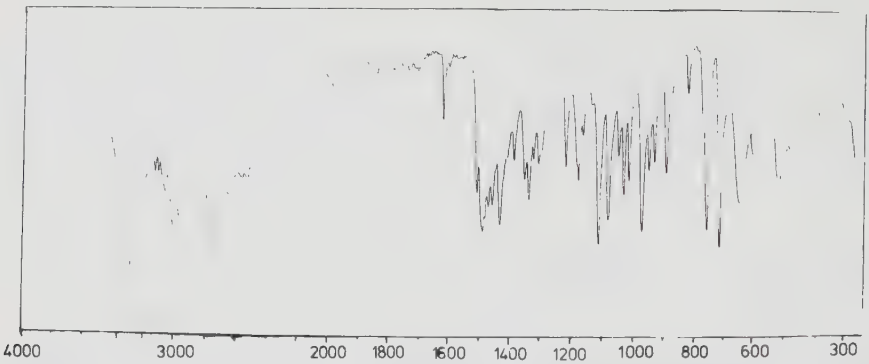


Abb. 29: IR-Spektrum von **28 · HCl**

IR-Spektrum: OH: 3240 cm^{-1}, CH_2 bzw. CH_3: 2950 cm^{-1}, $NH^{\oplus}$: 2700 cm^{-1}

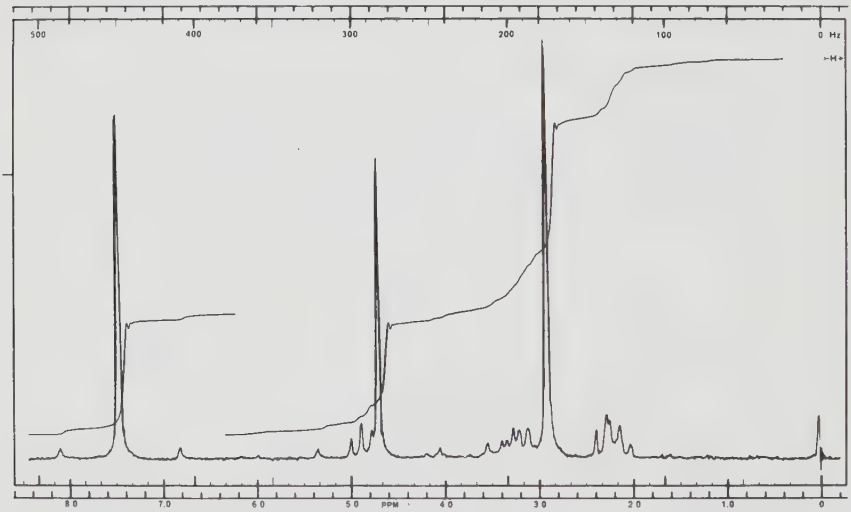


Abb. 30: ^{1}H-NMR-Spektrum von **28 · HCl**

^{1}H-NMR-Spektrum (D_2O):

δ (ppm) =	7,46	s	5 aromatische Protonen
	4,86	t	1 Methinproton
	3,20	t	2 Methylenprotonen
	2,89	s	6 Methylprotonen N-CH_3
	2,26	t	2 Methylenprotonen

7. Literaturverzeichnis

1) H. Oelschläger, 4. Travemünder Fortbildungskongreß 1978; ref.: Pharm. Ztg. 123, 1691 (1978)
2) J. Knabe, W. Rummel, H. P. Büch u. N. Franz, Arzneim.-Forsch. 28, 1048 (1978)
3) A. H. Beckett u. A. F. Casy, J. Pharm. Pharmacol. 6, 986 (1954)
4) G. Blaschke, 16. Meraner Fortbildungskurs 1978; ref.: Pharm. Ztg. 123, 1019 (1978)
5) H. J. Roth u. G. Langer, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 301, 695 (1968)
6) H. J. Roth u. F. Assadi, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 303, 29 (1970)
7) H. J. Roth u. F. Assadi, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 303, 149 (1970)
8) H. J. Roth u. B. Mühlenbruch, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 303, 156 (1970)
9) H. J. Roth u. E. Schumann, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 303, 268 (1970)
10) H. J. Roth u. H.-E. Hagen, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 304, 331 (1971)
11) H. J. Roth u. W. Kühn, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 304, 413 (1971)
12) H. J. Roth u. K. Thaßler, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 304, 900 (1971)
13) H. J. Roth u. H. H. Lausen, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 306, 767 (1973)
14) H. J. Roth u. D. Schwarz, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 306, 821 (1973)
15) L. Velluz, J. Valls u. J. Mathieu, Angew. Chem. 79, 774 (1967)
16) E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 3189 (1894)
17) W. Marckwald, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 349 (1904)
18) W. Marckwald, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1368 (1904)
19) J. I. Klabunowski, Asymmetrische Synthese, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1963

20) E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966

21) J. D. Morrison u. H. S. Mosher, Asymmetric Organic Reactions, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1971

22) Lord Kelvin in "Baltimore Lectures", C. J. Clay and Sons, London 1904, S. 436 und 619

23) E. Ruch, Angew. Chem. 89, 67 (1977)

24) A. Schönflies, Die Symmetriegesetze und die 32 Symmetriegruppen, in: Encyclopädie der mathematischen Wissenschaften, Bd. V., 1. B. G. Teubner, Leipzig und Berlin 1905, S. 442

25) R. S. Cahn, C. K. Ingold u. V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966)

26) K. R. Hanson, J. Am. Chem. Soc. 88, 2731 (1966)

27) V. Prelog u. G. Helmchen, Helv. chim. Acta 55, 2581 (1972)

28) H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 13, 731 (1930)

29) M. Nakazaki, Gestalt und Symmetrie organischer Moleküle (Bunshi no Katachi to Taisho), Nankodo, Tokyo 1965

30) Y. Izumi, Angew. Chem. 83, 956 (1971)

31) T. Ikenaka u. K. Matsumoto, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sec. (Nippon Kagaku Zasshi) 73, 112 (1952)

32) M. Raban u. K. Mislow in: N. L. Allinger u. E. L. Eliel, Topics in Stereochemistry, Vol. 2, S. 199, J. Wiley-Interscience, New York 1967

33) F. F. Blicke, Org. Reactions, 1, 303 (1942)

34) B. Reichert, Die Mannich-Reaktion, Springer-Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1959

35) H. Hellmann u. G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960

36) M. Tramontini, Synthesis 1973, 703

37) H. J. Roth in F. Korte, Methodicum Chimicum, S. 545, Thieme Verlag, Stuttgart 1974

38) H. Rothbächer, F. Suteu u. A. Kraus, J. Prakt. Chem. 308, 153 (1967)

39) Y. Pocker u. R. F. Buchholz, J. Am. Chem. Soc. 93, 2905 (1971)

40) V. K. Honwad, E. Siscovic u. A. S. Rao, Indian J. Chem. 5, 234 (1967)

41) C. Mannich u. P. Hönig, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 265, 598 (1927)

42) R. Jacquier, M. Mousseron u. S. Boyer, Bull. Soc. Chim. Fr. 1956, 1653

43) P. C. Bhattacharyya, J. Indian Chem. Soc. 42, 457 (1965)

44) N. S. Gill u. F. Lions, J. Am. Chem. Soc. 72, 3468 (1950)

45) G. W. Smith u. A. R. Day, J. Am. Chem. Soc. 77, 3541 (1955)

46) Z. Horii, K. Morikawa, Y. Tamura u. M. Hitomi, Yakugaku Zasshi 84, 395 (1964); ref.: C. A. 61, 4306f (1964)

47) H. R. Snyder u. J. H. Brewster, J. Am. Chem. Soc. 71, 1061 (1949)

48) Organikum, VEB Verlag Berlin, 13. Aufl. 1974, S. 511 f.

49) H. J. Roth, Daten zum Fortbildungspraktikum für Apotheker (Analytik aktueller Sucht- und Suicidmittel)

50) R. H. Harradence u. F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales 73, 22 (1939)

51) H. Böhme u. N. Kreutzkamp, Marb. Sitzungsber. 76, 3 (1953)

52) H. Böhme, E. Mundlos u. O.-E. Herboth, Chem. Ber. 90, 2003 (1957)

53) H. Böhme, W. Lehners u. G. Keitzer, Chem. Ber. 91, 340 (1958)

54) H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)

55) G. Kinast u. L.-F. Tietze, Angew. Chem. 88, 261 (1976)

56) H. G. Viehe, T. van Vyve u. Z. Janousek, Angew. Chem. 84, 991 (1972)

57) A. G. Cook, Enamines: Synthesis, Structure and Reactions, Verlag Marcel Dekker, New York — London 1969

58) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz u. R. Terrell, J. Am. Chem. Soc. 85, 207 (1963)

59) W. A. White u. H. Weingarten, J. Org. Chem. 32, 213 (1967)

60) F. A. van der Vlugt, J. W. Verhoeven u. U. K. Pandit, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 89, 1258 (1970)

61) K. Taguchi u. F. H. Westheimer, J. Org. Chem. 36, 1570 (1971)

62) S. F. Dyke, The Chemistry of Enamines, Univ. Press Cambridge 1973

63) H. J. Roth u. G. Dvorak, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 296, 510 (1963)

64) H. J. Roth, G. Dvorak u. Ch. Schwenke, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 297, 298 (1964)

65) H. J. Roth u. Ch. Schwenke, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 297, 773 (1964)

66) H. J. Roth u. R. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 310, 48 (1977)

67) R. Troschütz u. H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 311, 400 (1978)

68) R. Troschütz u. H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 311, 406 (1978)

69) R. Troschütz u. H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 311, 542 (1978)

70) J. M. Rice, G. O. Dudek u. M. Barber, J. Am. Chem. Soc. 87, 4569 (1965)

71) E. v. Sydow, Acta Chem. Scand. 18, 1099 (1964)

72) G. E. Hawkes, K. Herwig u. J. D. Roberts, J. Org. Chem. 39, 1017 (1974)

73) F. Bohlmann, R. Zeisberg u. E. Klein, Org. Magn. Reson. 7, 426 (1975)

74) C. Kutal, in: R. E. Sievers, Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents, S. 87, Academic Press, New York — London 1973

75) W. H. Pirkle u. S. D. Beare, J. Am. Chem. Soc. 91, 5150 (1969)

76) G. M. Whitesides u. D. W. Lewis, J. Am. Chem. Soc. 92, 6979 (1970)

77) H. L. Goering, J. N. Eikenberry u. G. S. Koermer, J. Am. Chem. Soc. 93, 5913 (1971)

78) G. M. Whitesides u. D. W. Lewis, J. Am. Chem. Soc. 93, 5914 (1971)

79) C. J. Reich, G. R. Sullivan u. H. S. Mosher, Tetrahedron Lett. 1973, 1505

80) G. R. Sullivan, D. Ciavarella u. H. S. Mosher, J. Org. Chem. 39, 2411 (1974)

81) M. D. McCreary, D. W. Lewis, D. L. Wernick u. G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 96, 1038 (1974)
82) H. L. Goering, J. N. Eikenberry, G. S. Koermer u. C. J. Lattimer, J. Am. Chem. Soc. 96, 1493 (1974)
83) R. Haller u. H.-J. Bruer, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 309, 367 (1976)
84) R. v. Ammon u. R. D. Fisher, Angew. Chem. 84, 737 (1972)
85) L. H. Briggs, N. S. Gill, F. Lions u. W. I. Taylor, J. Chem. Soc. 1949, 1098
86) G. Opitz u. W. Merz, Liebigs Ann. Chem. 652, 139 (1962)
87) M. Jautelat, J. B. Grutzner u. J. D. Roberts, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 65, 288 (1970)
88) N. Singh u. S. Singh, Indian J. Chem. 5, 185 (1967); ref.: C. A. 67, 116667k (1967)
89) J. J. Denton, W. B. Neier u. V. A. Lawson, J. Am. Chem. Soc. 71, 2053 (1949)
90) O. L. Mndzhoyan, G. A. Gevorgyan, M. Z. Pakhlevanyan u. S. N. Asratyan, Arm. Khim. Zh. 22, 693 (1969); ref.: C. A. 71, 123786j (1969)
91) C. Mannich u. G. Heilner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 356 (1922)
92) C. Mannich u. D. Lammering, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 55, 3510 (1922)
93) R. H. Harradence u. F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales 72, 233 (1939); ref.: C. A. 33, 5855^5 (1939)
94) U. Takae, T. Sichesi u. T. Takakadzu, Japanese Patent No. 7921 (1959)
95) W. M. Fuchs, US Patent No. 2562488 (1951); ref.: C. A. 45, 9229 (1951)
96) P. Pratest, Farmaco, Ed. Sci. 8, 41 (1953)
97) L. D. Tomina, E. I. Klabunovskii, Y. I. Petrov, L. A. Kretova, N. I. Kholdyakov, T. A. Antonova u. E. M. Cherkasova, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 10, 2181 (1971)

98) L. D. Tomina, E. I. Klabunovskii, Y. I. Petrov, E. D. Lubuzh u. E. M. Cherkasova, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 11, 2506 (1972)
99) R. Andrisano, A. S. Angeloni u. S. Marzocchi, Tetrahedron 29, 913 (1973)
100) A. Horeau u. H. B. Kagan, Tetrahedron 20, 2431 (1964)
101) E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 136 u. 543
102) W. Büchner u. H. Niederprüm, Pure Appl. Chem. 49, 733 (1977)
103) K. J. Niehues, II. Hydridsymposium of Metallgesellschaft AG, Goslar, 1974, Abstract S. 93
104) Y. Kikugawa, Chem. Pharm. Bull. 24, 1059 (1976)
105) D. Henschler, Arzneim.-Forsch. 27, 1827 (1977)
106) D. J. Cram u. F. D. Greene, J. Am. Chem. Soc. 75, 6005 (1953)
107) H. C. Brown, E. J. Mead u. B. C. Subra Rao, J. Am. Chem. Soc. 77, 6209 (1955)
108) A. H. Beckett, N. J. Harper, A. D. J. Balon u. T. H. E. Watts, Tetrahedron 6, 319 (1959)
109) M. G. Combe u. H. B. Henbest, Tetrahedron Lett. 1961, 404
110) H. Haubenstock u. E. L. Eliel, J. Am. Chem. Soc. 84, 2368 (1962)
111) H. K. Müller, E. Müller u. H. Baborowski, J. Prakt. Chem. 313, 1 (1971)
112) I. Jacquet u. J. P. Vigneron, Tetrahedron Lett. 24, 2065 (1974)
113) G. Haffer, U. Eder, G. Sauer u. R. Wiechert, Chem. Ber. 108, 2665 (1975)
114) S. R. Landor, B. J. Miller u. A. R. Tatchell, Proc. Chem. Soc. London 1964, 227
115) S. R. Landor, B. J. Miller u. A. R. Tatchell, J. Chem. Soc. (C) 1966, 1822
116) O. Červinka u. O. Bělovský, Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 3897 (1967)

117) Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 4. Aufl. 1974, Band 8, S. 650

118) R. F. Borch, M. D. Bernstein u. H. D. Durst, J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971)

119) M.-H. Boutigue, R. Jacquesy u. M. H. Normant, C. R. Acad. Sci., Ser. C. 276, 437 (1973)

120) C. F. Lane, Aldrichimica Acta 8, 3 (1975)

121) C. F. Lane, H. L. Myatt, J. Daniels u. H. B. Hopps, J. Org. Chem. 39, 3052 (1974)

122) C. F. Lane, Aldrichimica Acta 8, 20 (1975)

123) C. F. Lane, Aldrichimica Acta 10, 41 (1977)

124) H. C. Brown u. A. K. Mandal, Synthesis 1978, 146

125) G. W. Gockel u. H. D. Durst, Aldrichimica Acta 9, 3 (1976)

126) F. Vögtle u. E. Weber, Kontakte (Merck) 1977, 11

127) F. Vögtle u. E. Weber, Kontakte (Merck) 1977, 16

128) E. Weber u. F. Vögtle, Kontakte (Merck) 1977, 36

129) T. Matsuda u. K. Koida, Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 2259 (1973)

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. J. Roth im Januar 1975 begonnen und im Dezember 1978 zu Ende geführt.

Meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. H. J. Roth
danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit, die er durch wertvolle Hinweise und Ratschläge ständig förderte.

Meinem Freund und Kollegen Dr. Reinhard Troschütz möchte ich für seine Hilfe besonderen Dank aussprechen.

Lebenslauf

4.10.1949	Geboren in Lüdenscheid als Sohn des Apothekers Rolf Knauer und dessen Ehefrau Elisabeth geb. Stupp
1956 - 1960	Besuch der Kluser Schule (Volksschule)
1960 - 1968	Besuch des Zeppelin-Gymnasiums in Lüdenscheid
21.5.1968	Abitur am Zeppelin-Gymnasium Lüdenscheid
1.8.1968 - 31.7.1969	Apothekerpraktikant in der Apotheke des Kreiskrankenhauses Lüdenscheid - Hellersen
1.8.1969 - 30.9.1970	Apothekerpraktikant in der Neuen-Apotheke in Hagen
29.9.1970	Pharmazeutisches Vorexamen in Arnsberg
SS 1971 - WS 1973/74	Studium der Pharmazie in Bonn
5.7.1974	Pharmazeutisches Staatsexamen in Bonn
1.1.1975	Beginn der vorliegenden Dissertation am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. J. Roth
1.6.1975 - 31.3.1979	Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft
23.11.1976	Approbation als Apotheker
15.12.1977	Eheschließung mit Karin Knauer geb. Heing